

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 209/16, A61K 31/40, C07D 409/12, 409/14, 413/12</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/14004</b>
			(43) Date de publication internationale: 26 mai 1995 (26.05.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/01343		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 17 novembre 1994 (17.11.94)			
(30) Données relatives à la priorité: 93/13875 19 novembre 1993 (19.11.93) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR).			
(72) Inventeurs; et			
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). PEREZ, Michel [FR/FR]; 2, rue Ernest-Barthe, F-81100 Castres (FR). BRILEY, Michael [GB/FR]; "Baradou", F-81650 Gaillac (FR). PAUWELS, Peter [BE/FR]; Le Moulin d'en Gras, F-81440 Lautrec (FR).			
(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: INDOLE-DERIVED AZYLPYPERAZINES AS LIGANDS FOR 5HT <sub>1</sub> -LIKE RECEPTORS 5HT <sub>1B</sub> AND 5HT <sub>1D</sub>			
(54) Titre: ARYLPYPERAZINES DERIVÉES D'INDOLE COMME LIGANDS POUR LES RECEPTEURS 5 HT <sub>1</sub> -LIKE 5 HT <sub>1B</sub> ET 5 HT <sub>1D</sub>			
(57) Abstract			
<p>Novel indole-derived azyloperazines of general formula (I), wherein, <i>inter alia</i>, R<sub>1</sub> is NH<sub>2</sub> or NO<sub>2</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are H, Z is -C- and X is O. Methods for preparing such derivatives and the therapeutical uses thereof are also disclosed.</p>		<p style="text-align: right;">(I)</p>	
(57) Abrégé			
<p>La présente invention concerne de nouvelles arylpipérazines dérivées d'indole correspondant à la formule générale (I), dans laquelle, notamment R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub> ou NO<sub>2</sub>; R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; Z = -C-, X = O. Elle concerne également les procédés de préparation de ces dérivés ainsi que leur utilisation thérapeutique.</p>			

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bразил	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

ARYLPIPERAZINES DERIVEES D'INDOLE COMME LIGANDS POUR LES RECEPTEURS 5 HT1-LIKE  
5 HT1B ET 5HT1D

La présente invention se rapporte à de nouvelles arylpipérazines dérivées d'indole, à des procédés pour leur préparation et à leurs utilisations thérapeutiques.

- 5 Les composés selon la présente invention sont des ligands ayant une très haute affinité et une très bonne sélectivité pour les récepteurs communément appelés 5HT<sub>1</sub>-like et plus particulièrement pour les récepteurs appelés 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub>, selon la nouvelle nomenclature récemment proposée par P. Humphrey, P. Hartig et D. Hoyer (TiPS, 14, 233-236, 1993).
- 10 Les médicaments incluant (seuls ou en association avec d'autres agents thérapeutiques), les principes actifs de la présente invention trouvent leur emploi dans le traitement tant curatif que préventif des maladies liées au dysfonctionnement des récepteurs 5HT<sub>1</sub>-like incluant les récepteurs 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub> $\alpha$  et 5HT<sub>1D</sub> $\beta$ , à leur dérégulation ou à des modifications de l'activité du ligand endogène (généralement la
- 15 sérotonine).
- Il a d'ailleurs été démontré que la sérotonine pouvait jouer un rôle dans certaines maladies telles que la dépression, la douleur, les désordres convulsifs obsessionnels, les attaques de panique, l'obésité, la schizophrénie, l'anxiété, certains dysfonctionnements sexuels ou encore certaines formes de dégénérescence telles que
- 20 la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer [se référer par exemple à : S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendlecvicz, "Serotonin receptors subtypes : pharmacological significance and clinical implications" Karger ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psychopharmacology, 7, 13-21 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, Suppl. 4, 6-13 (1992) ; E. Zifa, G. Fillion,
- 25 Pharmacological Reviews, 44, 401-458 (1992) ; R.W. Fuller, J. Clin. Psychiatry, 53, 36-45 (1992)].

Les composés de la présente invention sont des ligands puissants et sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1</sub>-like qui peuvent agir comme agonistes, agonistes partiels ou antagonistes au niveau de ces récepteurs, et peuvent donc trouver une application dans

30 les désordres liés à la sérotonine mentionnés ci-dessus.

- La plupart des composés de la présente invention sont en outre des agonistes puissants (tant au niveau de leur affinité qu'au niveau de leur efficacité ou activité intrinsèque) et sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> et 5HT<sub>1D</sub>. Les agonistes des récepteurs 5HT<sub>1</sub>-like et plus particulièrement des récepteurs 5HT<sub>1D</sub> présentent une activité
- 35 vasoconstrictrice sélective et trouvent leur utilisation dans le traitement de la migraine et des désordres vasospastiques [(voir par exemple A. Doenicke et al., The Lancet, 1, 1309-1311 (1988) ; M.D. Ferrari, P.R. Saxena, Cephalalgia, 13, 151-165 (1993) ; S.J. Peroutka, Headache, 30, 5-11 (1990) ; M.A. Moskowitz, TiPS, 13, 307-311

(1992) ; W. Feniuk, P.P. Humphrey, M.S. Perren, H.E. Connor, E.T. Whalley, J. Neurol. 238, S57-S61 (1991) ; A.V. Deligonis, S.J. Peroutka, Headache, 31, 228-231 (1991)].

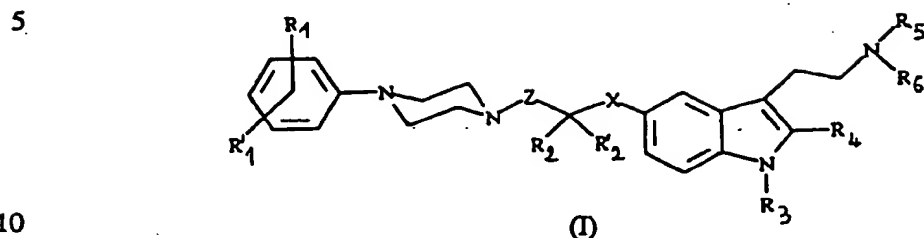
Les composés de la présente invention, qui sont, pour la plupart, des agonistes puissants et sélectifs des récepteurs 5HT<sub>1-like</sub>, trouvent donc plus particulièrement leur emploi dans le traitement curatif et prophylactique des crises de migraine "classique" (avec aura), "commune" (sans aura), l'algie vasculaire de la face, les céphalées chroniques vasculaires et des désordres vasospastiques.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par :

- 10 - les demandes de brevets français F 9215919 (30/12/92) et F 9307982 (30/6/93) qui décrivent de nouveaux composés indoliques dérivés respectivement de pipérazines et d'arylamines comme ligands des récepteurs 5HT<sub>1B</sub> - 5HT<sub>1D</sub>.
- la demande de brevet d'invention FR 2671971 qui décrit des dérivés 5-O-carboxyméthylés de la tryptamine qui ont une bonne affinité pour les récepteurs 5HT<sub>1D</sub>.
- 15 - les demandes de brevet européen 0313397, 0486666, 0494774-A1, 0497512-A2, 0501568-A1, 0464558, 0548813-A1 et la demande de brevet WO 92/13856 qui décrivent des dérivés hétérocycliques dérivés de tryptamine comme agonistes des récepteurs 5HT<sub>1-like</sub>.
- 20 - les demandes de brevet européen 0533266, 0533267 et 0533268 qui revendiquent des benzamides dérivées d'arylpipérazine comme antagonistes du récepteur 5HT<sub>1D</sub>.

Néanmoins, ces demandes de brevet, en aucun cas, ne décrivent ni ne suggèrent les dérivés de pipérazine indolique faisant partie de la présente invention : la présente invention décrit une nouvelle classe d'arylpipérazines dérivées d'indole qui se distingue des dérivés les plus proches de l'art antérieur (et en particulier de la demande de brevet français F9215919 déposée le 30/12/92) non seulement par leur structure chimique originale et différente, mais aussi par leur profil biologique et leur potentiel thérapeutique, puisque de nombreux composés selon la présente invention présentent l'avantage de conjuguer pour la première fois dans une même molécule une affinité très forte pour les récepteurs 5HT<sub>1B</sub> ou 5HT<sub>1D</sub>, une sélectivité importante par rapport aux récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et une efficacité agoniste (activité intrinsèque) remarquable.

La présente invention concerne des composés de formule I :



leur préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

- 15  $R_1$  représente un radical  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH-NH_2$ ,  $NH-OH$ ,  $NCOR_7(OH)$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_5R_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $NHCO_2R_7$ ,  $SO_2R_7$ ,  $SO_2NHR_7$ ,  $NHCH_2SR_7$ ,  $NHCH_2S(O)R_7$ ,  $NHCH_2SO_2R_7$ ,  $CN$ ,  $NHCONH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $N(SO_2R_7)_2$ ,  $CH_2NR_5R_6$ ,  $CH_2NHCOR_7$ ,  $CH_2NHCONR_5R_6$ ,  $CH_2NHSO_2R_7$ ,  $CH_2NHCO_2R_7$ ,  $OSO_2R_7$  pouvant être en position o, m ou p sur le cycle aromatique.
- 20  $R'_1$  représente un ou plusieurs substituants pouvant être en diverses positions sur le cycle aromatique tel que H, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoro-éthyle, phényle, benzyle, phénéthyle, cycloalkyle, OH,  $SR_5$ ,  $OR_5$ , un halogène (chlore, fluor, brome ou iode) ou encore  $R'_1$  peut être identique à  $R_1$ .
- 25 Z représente  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $SO_2$ ,  $(CH_2)_n$  ou encore  $-CO(CH_2)_n-$  dans lesquels n est compris entre 1 et 5.
- 30  $R_2$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, arylalkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ou les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.
- X représente  $CH_2$  ou O ou le groupe  $R_1 R'_1$  représente une double liaison C-C.
- $R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyl ramifié ou linéaire, un radical phényle, alkyle, aryle,  $COR_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $CONHR_7$ ,  $SO_2R_7$ .
- 35  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou un radical alkyle linéaire ou ramifié.
- $R_5$  et  $R_6$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié tel qu'un méthyle, éthyle, n-propyle,

isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, un radical arylalkyle tel qu'un benzyle ou un phénéthyle.

- 5 R7 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoroéthyle, un radical aryle (tel qu'un phényle), un hétérocycle (tel qu'un hétérocycle à 5 atomes contenant un ou plusieurs atomes de soufre, oxygène ou azote), un arylalkyle (tel qu'un benzyle ou un phénéthyle) dans lesquels le noyau aromatique peut être diversement substitué en diverses positions par des résidus alkyle (méthyle, éthyle, propyle ou butyle), trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoroéthyle, hydroxyle, thiol, éther (OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH(Me)<sub>2</sub>), thioéther (SCH<sub>3</sub>, SC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), halogène (chlore, fluor, brome ou iode), nitrile, acétyle, carbonyle (COR<sub>3</sub>), carboxyle (CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>), nitro (NO<sub>2</sub>), amine (NR<sub>3</sub>R<sub>6</sub>), NHSO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, NHCO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, NHCOR<sub>5</sub>, NHCONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, NHSO<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

- 15 Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alcoxy, ou alkylthio contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et les portions cycloalkyle contiennent 3 à 7 atomes de carbone. Dans la formule (I), les atomes d'halogène sont préférentiellement les atomes de chlore, de fluor ou de brome.

- 20 Les composés de formule (I) contenant 1 ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères.

Les racémiques et les énantiomères purs de ces composés font également partie de cette invention.

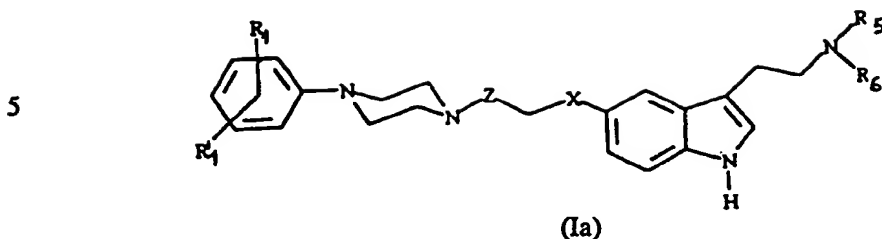
- 25 L'invention comprend également les sels, solvats (par exemple hydrates) et bioprécurseurs de ces composés acceptables pour l'usage thérapeutique.

- Parmi les sels acceptables pour l'usage thérapeutique des indoles de formule générale (I), on citera des sels formés par addition avec des acides organiques ou minéraux et par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les fumarates et les maléates. D'autres sels peuvent être utiles dans la préparation des composés de formule (I), par exemple les adduits avec le sulfate de créatinine.

- 30 L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I), mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

- 35 Une classe appréciée de composés selon l'invention consiste en ceux qui répondent à la formule générale (Ia)

5

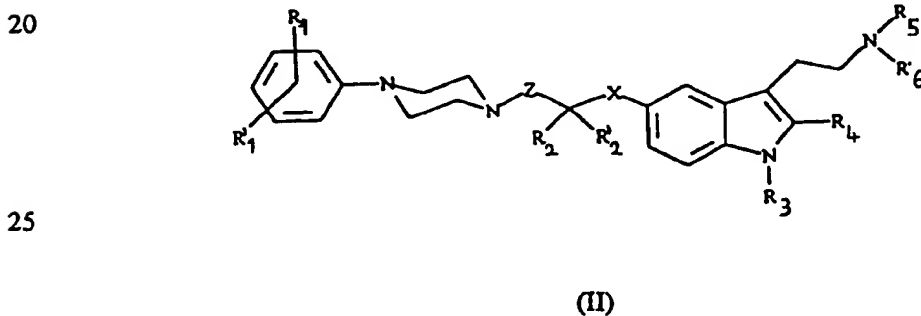


10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_1$ , Z, X,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme précédemment dans la formule (I) et leurs sels, solvats (par exemple hydrates) et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

L'invention comprend également la préparation par les procédés décrits ci-dessous des composés de formule générale (I) et de leurs sels, solvats (tels que les hydrates) ou

15 bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

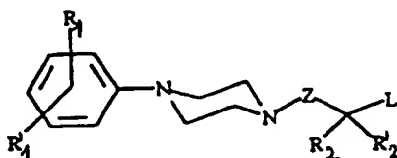
D'une manière générale, les composés de formule générale (I) dans lesquels  $R_6$  représente un hydrogène sont préparés à partir de dérivés de formule (II).



30 dans laquelle  $R'_1$ ,  $R_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$ , X,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  sont décrits comme précédemment, et  $R'_6$  représente un groupe  $COR_8$  ou  $CO_2R_8$ , de préférence  $CO_2R_8$  dans lequel  $R_8$  est préférentiellement un résidu t-butyle ou benzyle. La transformation des composés de formule (II) dans lesquels  $R'_6$  est un groupe  $CO_2^tBu$  (BOC) en composés de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène, est préférentiellement effectuée à l'aide d'un acide tel que l'acide trifluoroacétique ou l'acide chlorhydrique

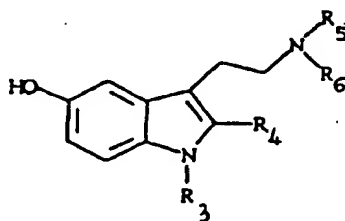
35 dans un solvant organique tel que l'éther, le tétrahydrofurane, le toluène, le dichlorométhane, le chloroforme, le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol à une température comprise entre  $-15^\circ C$  et  $40^\circ C$ . La transformation des composés de formule (II) dans lesquels  $R'_6$  est un groupe  $CO_2CH_2C_6H_5$  (communément appelé

Z) en composé de formule (I) dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène est  
 préférentiellement effectuée par hydrogénation catalytique en utilisant par exemple du  
 palladium sur charbon comme catalyseur, sous pression atmosphérique d'hydrogène  
 dans un solvant tel que le THF, l'éthanol, l'isopropanol, l'acétate d'éthyle, pouvant  
 5 contenir jusqu'à 10 % d'acide acétique ou citrique, à une température comprise entre  
 0° et 60°C. Dans les définitions qui vont suivre, il faudra considérer que l'expression  
 "R<sub>6</sub> décrit comme précédemment" implique que R<sub>6</sub> peut également représenter R'<sub>6</sub>.  
 La préparation des dérivés de formule (I) dans laquelle R'<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, X, R<sub>3</sub>,  
 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment, et X représente un atome d'oxygène  
 10 sont préparés, d'une manière générale, par condensation d'un dérivé de formule  
 générale (III).



(III)

20 dans laquelle R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> sont définis comme dans la formule (I) et L  
 représente un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome,  
 d'iode ou de chlore) un O-mésylate, O-triflate ou O-tosylate, avec un dérivé de la  
 sérotonine de formule générale (IV) :

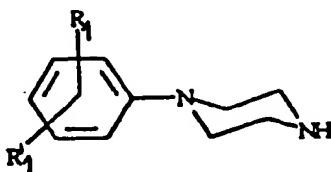


(IV)

25 dans laquelle les résidus R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment.  
 30 La préparation des dérivés de formule (I) par condensation des dérivés de formule  
 (III) avec les dérivés de formule (IV) peut être réalisée, d'une façon générale, en  
 présence d'une base organique (NaH, KH, Et<sub>3</sub>N, DBU, DBN, TMP, DIPEA,  
 tBuOK) ou inorganique (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, NaOH,

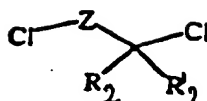


- CaCO<sub>3</sub>...) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétone, la diéthylcétone, la méthyléthylcétone, l'acétonitrile ou la DME à une température comprise entre 20° et 140°C, en présence ou non d'un sel comme catalyseur et qui peut être KI, Bu<sub>4</sub>NI, LiI, AgBF<sub>4</sub>, AgClO<sub>4</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF, Bu<sub>4</sub>NF ou CsF. Le choix des conditions expérimentales pour réaliser la condensation entre les dérivés de formule (III) et (IV) pour obtenir les dérivés de formule (I) est bien évidemment dépendant de la nature des substituants dans les réactifs (III) et (IV) et plus particulièrement de la nature des groupements Z, R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub>. A titre d'exemple, lorsque Z est une fonction carbonyle (CO), R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène et X un halogène, la condensation entre (III) et (IV) pour donner (I) est effectuée préférentiellement à 80°C, dans la méthyléthylcétone, en présence d'un excès de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et d'une quantité catalytique de KI. Lorsque Z est un groupe carbonyle et que R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont tous deux différents d'un hydrogène, la méthode préférée consiste à faire réagir un dérivé de formule (IV) avec ce dérivé de formule (III), en présence d'un sel d'argent tel que le tétrafluoroborate d'argent et d'une base inorganique telle que K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Lorsque le groupe Z est défini comme (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> la condensation entre les dérivés (III) et (IV) est effectuée dans un solvant tel que la DMF ou le DMSO, en présence d'une base telle que la DBU ou la DIPEA, à 100°C en présence de KI ou de Bu<sub>4</sub>NI en quantité catalytique. Une méthode alternative consiste à condenser les dérivés (III) et (IV), en condition neutre, dans la DMF, en présence d'un large excès d'un fluorure tel que KF, CsF ou Bu<sub>4</sub>NF.
- Les composés de formule générale (III) dans laquelle les substituants R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> et L sont définis comme précédemment, sont préparés par des méthodes qui diffèrent en fonction de la nature du résidu Z. C'est ainsi que les dérivés de formule (III) dans lesquels Z est un groupe carbonyle faisant parti d'une fonction amide sont obtenus par réaction des pipérazines de formule générale (V).



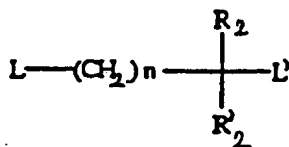
(V)

dans laquelle les résidus R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> sont définis comme dans la formule (I), avec un dérivé de formule (VI)



(VI)

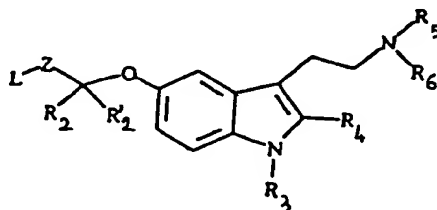
dans laquelle  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_2'$  sont définis comme dans la formule (I) et Z représente C = O. Cette réaction qui permet de préparer les dérivés de formule (III) dans lesquels Z = CO et X = Cl à partir des arylamines (V) et des chlorures d'acide (VI) est une réaction bien connue de formation d'amide à partir d'une amine et d'un chlorure d'acide, et peut être réalisée dans un solvant tel que le dichlorométhane, le THF, le chloroforme, l'acétone, la méthyléthylcétone, la DME ou l'acétonitrile, à une température comprise entre  $-20^\circ\text{C}$  et  $80^\circ\text{C}$ , en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire (DBU,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA) ou des bases inorganiques telles que des carbonates ( $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) la soude ou encore la potasse. Les dérivés de formule (III) dans lesquels Z représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_n-$  sont généralement préparés par condensation d'une arylamine de formule (V) avec un dérivé de formule (VII)



(VII)

dans laquelle L représente un groupe partant tel qu'un chlore, un brome, un iode, un groupe mésylate, tosylate, triflate,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_2'$  sont définis comme dans la formule (I) et L' peut être soit identique à L soit représente un groupe  $\text{OR}'$  dans lequel  $\text{R}'$  est défini comme un groupe protecteur d'un alcool tel qu'un éther silylé ( $\text{SiMe}_3$ ,

- Si<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub>, SiC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Me<sub>2</sub>), un tétrahydropyrane ou encore un benzyle ou un trityle. Il est bien entendu que dans le cas où L' est différent de L, la condensation entre la pipérazine de formule (V) et l'intermédiaire (VII) est suivie de l'hydrolyse du groupe protecteur OR' pour donner un dérivé alcoolique intermédiaire qui est transformé en
- 5 groupe partant ce qui conduit aux composés (III) dans lesquels R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> et L sont définis comme précédemment. Dans la procédure mentionnée ci-dessus, l'hydrolyse de la fonction OR' en alcool est réalisée par les méthodes décrites et appropriées en fonction de la nature de R' (se référer à l'ouvrage de T.W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, 1981) et la
- 10 transformation de l'alcool ainsi obtenu en groupe partant [(de façon à obtenir les composés (III)] est réalisée par les techniques et méthodes bien connues pour ce type de transformation, telles que l'utilisation de SOCl<sub>2</sub> ou POCl<sub>3</sub> dans le dichlorométhane pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = Cl, l'utilisation de PBr<sub>3</sub> ou Br<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub> pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = Br,
- 15 l'utilisation de PI<sub>3</sub> ou P<sub>2</sub>I<sub>4</sub> pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = I, l'utilisation du chlorure de tosyle pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = OTos, l'utilisation du chlorure de mésyle pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = OMes et enfin l'utilisation d'anhydride triflique pour la formation de dérivés de formule (III) dans lesquels L = OTf.
- 20 Les dérivés de formule (III) dans lesquels Z = SO<sub>2</sub> sont généralement préparés par réaction des dérivés de pipérazines de formule générale (V) dans laquelle les groupes R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> sont définis comme dans la formule générale (I) avec un dérivé de formule (VI) dans laquelle R<sub>2</sub> et R'<sub>2</sub> sont définis comme dans la formule (I) et Z représente SO<sub>2</sub>.
- 25 Les composés de formule générale (I) peuvent également être préparés par un autre procédé qui consiste à traiter une arylpipérazine de formule générale (V) définie comme précédemment avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (VIII).



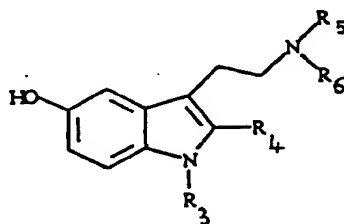
(VIII)

10

dans laquelle les résidus  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme décrit précédemment dans la formule (I) et L est défini comme un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore), un mésylate, un tosylate ou un triflate ou le précurseur d'un groupe partant tel qu'un radical hydroxyle.

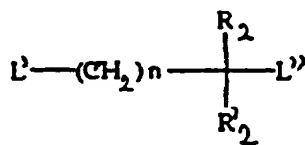
La préparation des dérivés de formule (I) dans lesquels Z représente un résidu  $-(CH_2)_n-$  par ce procédé est réalisée par condensation entre un dérivé de pipérazine de formule (V) et un intermédiaire de formule générale (VIII) en présence d'une base organique (NaH,  $t$ BuOK, DBU, DIPEA) ou inorganique (KOH,  $K_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ) dans un solvant anhydre tel que le THF, la DMF, le DMSO, l'acétonitrile ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les intermédiaires de formule (VIII) peuvent être préparés par condensation d'un dérivé de la sérotonine de formule (IV)



IV

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme dans la formule (I) avec un dérivé de formule (IX)



(IX)

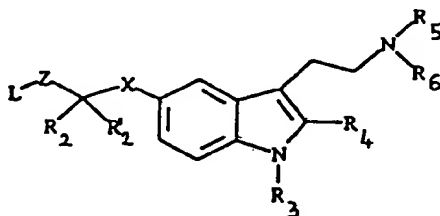
dans laquelle  $L'$  et  $L''$  peuvent être simultanément des halogènes (chlore, brome ou iode) si  $R_2$  et  $R'_2$  représentent un atome d'hydrogène ; dans les autres cas,  $L'$

représente un groupe OR où R est un groupement protecteur classique tel qu'un groupement silylé (triméthylsilyle, triéthylsilyle, <sup>t</sup>butyldiméthylsilyle), benzyle, tétrahydropyranyl ou trityl et dans ce cas L' représente un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un chlore, un iode ou un brome), un OMes, un OTos ou un OTf. Dans ce cas, après la condensation, L' qui représente OR sera déprotégé et transformé en groupe partant L comme défini dans la formule (VIII) par les méthodes décrites précédemment.

Cette réaction de condensation entre les intermédiaires (IV) et (IX) tels que décrits précédemment est effectuée en milieu basique (en présence d'une base telle que NaH, KH, <sup>t</sup>BuOK, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, DBU) dans un solvant anhydre tel que le DMSO, la DMF, le THF, l'acétonitrile, la méthyléthylcétone ou la DME à une température comprise entre 0 et 100°C.

Dans le cas particulier des dérivés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment mais où Z représente -(CH<sub>2</sub>)-, une méthode de synthèse préférée consiste à réduire les dérivés correspondants de formule (I) dans lesquels Z représente CO par un agent de réduction qui permet de transformer une amide en amine tel que le borane (BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S) ou LiAlH<sub>4</sub> en utilisant les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction.

Dans le cas des dérivés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub>, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment et dans lesquels X = CH<sub>2</sub>, une méthode générale de synthèse consiste à condenser un intermédiaire de formule générale (X)



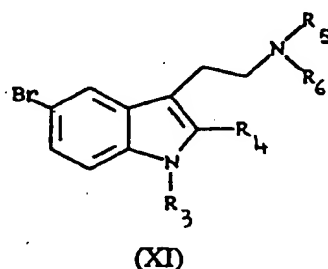
(X)

dans laquelle L est un groupe partant défini comme précédemment, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment avec une arylpipérazine de formule générale (V) dans laquelle R<sub>1</sub> et R'<sub>1</sub> sont définis comme précédemment. Les méthodes utilisées pour obtenir les produits de formule générale (I) dans lesquels X = CH<sub>2</sub> par condensation des intermédiaires (X) et (V) diffèrent en fonction de la nature du résidu Z et peuvent être comparables, en fonction de la variation de Z aux

méthodes préalablement décrites pour la synthèse des produits (III) par condensation des intermédiaires (V) et (VI).

Les dérivés indoliques de formule générale (X) dans lesquels  $Z = CO$ , L est un groupe partant tel qu'un halogène,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment et  $R'_2$  est un hydrogène, peuvent être obtenus par condensation d'un

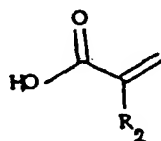
10



15

dans lequel  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont définis comme précédemment, avec un acide ou un ester dérivé de cet acide insaturé de formule générale (XII)

20



25

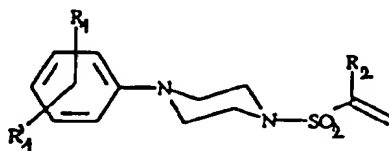
dans laquelle le résidu  $R_2$  est défini comme précédemment en utilisant une catalyse au palladium (o) selon la méthode d'alkylation des aromatiques bien connue comme réaction de Heck, suivi de la réduction de la double liaison par hydrogénation catalytique ( $H_2$  atmosphérique Pd/C, méthanol) et de la transformation de l'acide ou de l'ester ainsi formé en dérivé X par les méthodes et techniques bien connues de l'homme du métier pour transformer un acide carboxylique ou un ester correspondant en chlorure d'acide X ( $L = Cl$ ,  $Z = CO$ ) ou en ester activé propre à être condensé avec une amine pour former une amide (en particulier par formation intermédiaire d'un anhydre mixte avec le chloroformate d'éthyle).

30

35

Les dérivés de formule générale (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment,  $Z = X = CH_2$  et  $R'_2 = H$  sont préparés à partir des produits de formule générale (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment,  $Z = CO$ ,  $X = CH_2$  et  $R'_2 = H$  par réduction de la fonction amide avec un réducteur bien connu pour ce type de réaction tel que l'hydrure de lithium et aluminium dans un solvant aprotique tel que l'éther ou le THF.

Les dérivés de formule générale (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment,  $Z = SO_2$ ,  $X = CH_2$  et  $R'_2 = H$  sont préparés par condensation de Heck à partir d'un intermédiaire de formule (XI) avec une sulfonamide insaturée de formule (XIII)

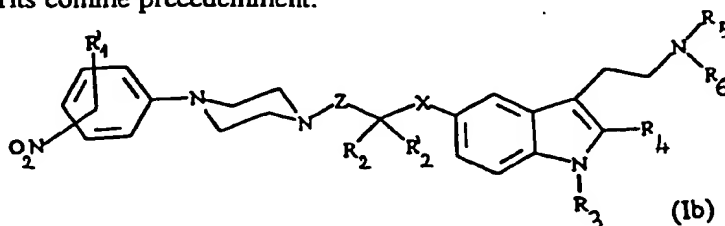


(XIII)

dans un solvant tel que la triéthylamine en présence d'une phosphine telle que la tri (O-tolylphosphine) à une température comprise entre 60 et 100°C.

Il faut également considérer comme partie intégrale de cette invention les méthodes de préparation de dérivés de formule (I) à partir d'autres dérivés de formule (I) dans laquelle au moins un des substituants  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $X$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ou  $R_6$  sont différents par les techniques et méthodes bien connues de l'homme du métier.

En particulier, la présente invention revendique aussi une méthode de préparation de nombreux composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1$  est un radical  $NH_2$ ,  $NH-NH_2$ ,  $NHOH$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_5R_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $NHCO_2R_7$  en position ortho, méta ou para, à partir de composés de formule générale (Ib) préparés comme décrits précédemment et dans laquelle  $R_1$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $X$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment.

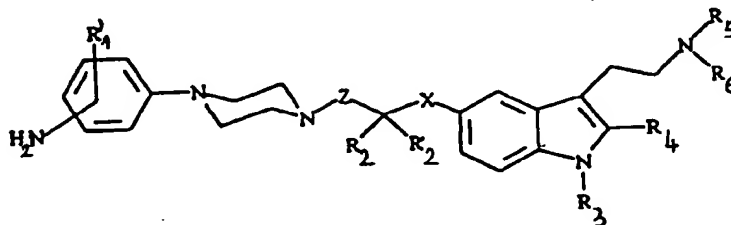


(Ib)

C'est ainsi que les composés de formule générale (Ic) dans laquelle R<sub>1</sub>, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment

5

10

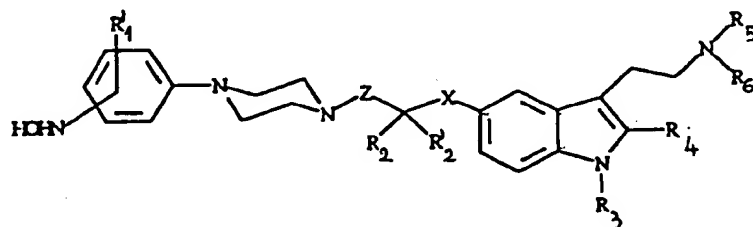


(Ic)

sont préparés par réduction du groupe nitro par les méthodes et techniques bien  
15 connues pour ce type de réduction (se référer par exemple à : R.C. Larouk  
"Comprehensive organic transformation", p. 412 (1989), VCH.), telle que  
l'hydrogénation atmosphérique catalysée par du palladium sur charbon, l'utilisation de  
SnCl<sub>2</sub> ou de zinc ou encore, de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine.  
Cette dernière méthode permet en outre de contrôler la réduction du groupe nitro et  
20 d'isoler également l'hydroxylamine intermédiaire de formule générale (Id) qui fait  
également partie de cette invention.

25

30

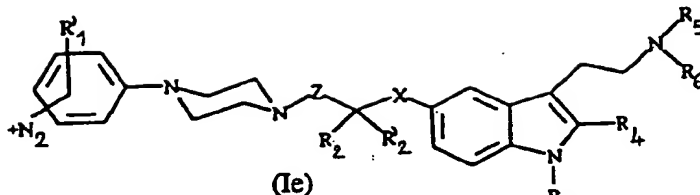


(Id)

Les intermédiaires de synthèse de formule générale (Ie) dans laquelle R<sub>1</sub>, Z, R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub>, X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont décrits comme précédemment

35





- 5 peuvent également être préparés à partir des anilines de structure Ic, après réaction avec l'acide nitreux ( $\text{HNO}_2$ ) en utilisant les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation (cfr Patai, "The Chemistry of Diazonium and diazogroups", Wiley, N.Y., 1978).
- 10 Ces intermédiaires (Ie) permettent de préparer les produits de formule générale (Ia) dans lesquels  $\text{R}'_1$ , Z,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ , X,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont décrits comme précédemment mais dans lesquels  $\text{R}_1 = \text{SO}_2 \text{NHR}_7$  après réaction avec  $\text{SO}_2$  en présence de chlorure cuivrique (Gilbert, synthèse, 1-10, 1969) suivi de la condensation du chlorure de sulfonyl intermédiaire avec une amine ( $\text{R}_7\text{NH}_2$ ) en
- 15 présence d'une base telle que la pyridine, la triéthylamine ou la DMAP.
- Les intermédiaires (Ie) permettent également de préparer les produits de formule générale (Ia) dans lesquels  $\text{R}'_1$ , Z,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ , X,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont décrits comme précédemment mais dans lesquels  $\text{R}_1 = \text{NH-NH}_2$  après réduction du groupe diazonium en particulier en utilisant du sulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) (Huisgen et Lux,
- 20 Chem. Ber. 93, 540, 1960).
- Les composés de formule générale (I) dans lesquels le groupe  $\text{R}_1$  représente  $\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $\text{NHCOR}_7$ ,  $\text{NHCONR}_5\text{R}_7$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{NHCO}_2\text{R}_7$  en position ortho, méta ou para peuvent également être obtenus à partir des composés de formule (Ic) dans laquelle  $\text{R}'_1$ , Z,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}'_2$ , X,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  sont décrits comme précédemment par divers
- 25 réactifs et méthodes qui dépendent de la nature du groupe  $\text{R}_1$ . C'est ainsi que les composés de formule (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un groupe  $\text{NR}_5\text{R}_6$  (dans lequel  $\text{R}_6 = \text{H}$  ou  $\text{R}_5$ ) sont préparés par réaction en milieu basique (en présence d'une base organique telle que DBU,  $^t\text{BuOK}$ , DMAP, DIPEA ou inorganique telle que  $\text{CS}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{N}$ ,  $\text{KH}$ ) de l'intermédiaire (Ic) avec des agents d'alkylation correspondants ( $\text{R}_5 - \text{L}$
- 30 dans lequel L représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un radical O-mesyl, O-toxyl ou O-trifluorasulfonyl). Le contrôle de la réaction (temps, solvant, température, nombre d'équivalents de  $\text{R}_5 - \text{L}$ ) permet d'obtenir l'aniline mono ou dialkylée.
- Les composés de formule générale (I) dans lesquels  $\text{R}_1$  représente  $\text{NHCOR}_7$  sont
- 35 également préparés par réaction des anilines correspondantes de formule (Ic) après réaction avec un agent d'acylation tel qu'un chlorure d'acide ( $\text{ClCOR}_7$ ) ou un anhydride [ $(\text{R}_7\text{CO})_2\text{O}$ ] en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine ou la DMAP dans un solvant polaire aprotique tel que la DMF ou le dichlorométhane.

Les composés de formule (I) dans lesquels  $R_1$  représente  $NHCOOR_7$  sont également accessibles par une réaction similaire dans laquelle l'amine de formule (Ic) est condensée avec un chloroformate de structure  $ClCOOR_7$ .

5 Les composés de formule (I) dans lesquels  $R_1$  représente  $NHSO_2R_7$  sont eux aussi accessibles par une réaction similaire qui consiste à condenser l'aniline de formule (Ic) avec un chlorure de sulfonyle de formule  $ClSO_2R_7$ .

Les composés de formule (I) dans lesquels  $R_1$  représente  $NHCONR_5R_7$  peuvent également être obtenus à partir de l'aniline (Ic) correspondante par différentes méthodes. C'est ainsi que les amines de formule générale (Ic) peuvent être transformées préalablement en isocyanates de formule (I) dans laquelle  $R_1$  représente  $N = C = O$  (cfr Patai "The Chemistry of cyanates and their thio derivatives, pt. 2, Wiley, N.Y., 1977 ; pp 619-818 et 1003-1221) suivi de la réaction d'addition d'une amine de formule  $HNR_5R_7$  en présence d'une base telle que  $Et_3N$ . Alternativement, les composés de formule (I) dans laquelle  $R_1 = NHCONR_5R_7$  peuvent également être préparés par condensation de l'aniline de formule (Ic) avec un intermédiaire de formule  $ClCONR_5R_7$  en présence d'une base telle que  $Et_3N$  ou DMAP dans un solvant polaire aprotique tel que  $CH_2Cl_2$  ou DMF.

15 Les dérivés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, X, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment et  $Z$  représente  $C = S$  sont obtenus par réaction des composés de formule générale (I) dans laquelle  $R_1, R'_1, R_2, R'_2, X, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment et  $Z$  représente  $C = O$ , avec le réactif de Lawesson [2,4-bis (4-methoxyphenyl) - 1,3-dithia - 2,4 - diphosphetane-2,4 disulfure] dans le toluène.

25 Les dérivés de formule générale (I) dans lesquels  $R_1, R'_1, Z, R_2, R'_2, X, R_3, R_4, R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment et dans lesquels  $R_3$  représente un hydrogène peuvent être élaborés en dérivés de formule (I) dans lesquels  $R_3$  représente un radical alkyle, benzyle,  $COR_7, CO_2R_7, CONHR_7, SO_2R_7$  par réaction en milieu basique respectivement avec un halogénure d'alkyle, de benzyle, un chlorure d'acide, un chloroformate, un chloroformamide ou un chlorure de sulfonyle par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réaction et qui, à titre d'exemple, sont décrites dans "The Chemistry of Indoles" édité par R.S. Sundberg vol. 18 de "Organic Chemistry, A Series of Monograph", Academic Press, NY, 1970.

30 On comprendra que dans certaines des transformations ci-dessus, il peut être nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels de la molécule en question afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits dans "Protective Groups in Organic Synthesis" ed. J.F. McOwie, Plenum Press, 1973 et dans T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons,

1981. Les groupes protecteurs peuvent être enlevés lors de toute étape ultérieure appropriée, en utilisant les méthodes et techniques également décrites dans les références citées précédemment. C'est ainsi que dans certains cas particuliers il peut être nécessaire de protéger l'azote indolique lors de la préparation de composés de
- 5 formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un hydrogène.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple à l'état de sel formé par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

- 10 Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

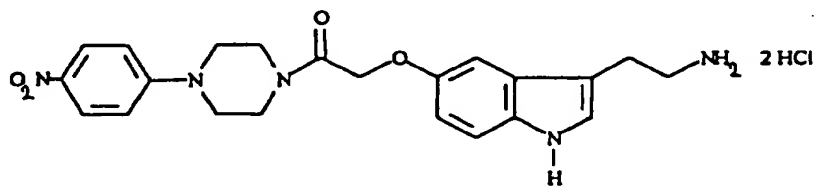
- Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, il peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou
- 15 sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution.

- Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telle que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-) di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+) di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+) camphor sulfonique, l'acide (-) camphor sulfonique, l'acide (+)
- 20 phénylpropionique, l'acide (-) phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>6</sub> est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et
- 25 hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

D'une façon générale, les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes habituelles, par exemple par cristallisation (en particulier lorsque les composés de formule (I) sont isolés sous forme de sel), chromatographie ou extraction.

- 30 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

**Exemple 1** - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1-H-indol-5-yloxy]-1-[4-nitro-phényl]-pipérazin-1-yl]-éthanone.



**1A - 3-(2-N-terbutoxycarbonyl)amino-éthyl)-1-H-indol-5-ol**

Le sel créatine sulfate monohydrate de la sérotonine (102 g, 252 mmol) est traité par le diterbutyle dicarbonate (82,6 g, 378 mmol) dans l'eau (2,1 l) en présence de soude 2N (420 ml) à température ambiante. Après 1 heure la réaction est diluée par de l'acétate d'éthyle (3 l) et agitée pendant 10 minutes. Les 2 phases formées sont séparées par décantation ; la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (20:1 ; v/v). Le composé pur est isolé sous forme de sirop marron (65,9 g ; 95 %). Analyse élémentaire (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). % calculés : C 65,20 ; H 7,30 ; N 10,14 ; % trouvés : C 64,15 ; H 7,47 ; N 9,77.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton. CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,86 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,45 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,68 s, 1H (NH) ; 5,59 s, 1H (O-H) ; 6,77-7,26 m, 4H (Ar + éthylénique) ; 7,99 s, 1H (NH).

**1B - 2-chloro-1- [4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone**

La 4-nitro-phényl-pipérazine (7 g ; 33,8 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (223 ml), en présence de carbonate de calcium (10,1 g ; 101,4 mmol) est traitée à 0°C et goutte-à-goutte par le chlorure de chloracétyle (3,2 ml ; 40,5 mmol). Après 1 heure à 0°C le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, filtré sur célite, lavé à l'eau puis par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le solide marron obtenu (7,8 g ; 82 %) est engagé sans autre purification dans l'étape suivante.

**1C - 2-[3-(2-N-(terbutoxycarbonyl)-amino-éthyl)-1-H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.**

Un mélange du composé 1A (9,67 g ; 35,01 mmol) et du composé 1B (24,8 g ; 87,5 mmol) dans la méthyléthylcétone (400 ml), en présence du carbonate de potassium (12,1 g ; 87,5 mmol) et d'iodure de potassium (581 mg ; 3,5 mmol) est chauffé à reflux pendant 5 heures. Le composé 1A (2,0 g ; 7,2 mmol) est à nouveau additionné et la réaction est agitée au reflux 1 heure de plus. Le milieu est ensuite dilué au dichlorométhane, filtré sur célite, lavé à l'eau puis par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (3:1 ; v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de poudre orange (18,2 g ; 83 %).

Analyse élémentaire (C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>). % calculés : C 61,94 ; H 6,35 ; N 13,38 ; % trouvés : C 61,19 ; H 6,22 ; N 13,02.

Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton,  $\text{CDCl}_3$  (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 3,86 t, 4H ( $\text{CH}_2$ ) ; 3,83 m, 4H ( $\text{CH}_2$ ) ; 4,65 s, 1H (NH) ; 4,79 s, 2H ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ) ; 6,79-7,30 m, 6H (Ar + éthylénique) ; 8,11-8,16 m, 3H (Ar+NH).

Point de fusion : 198°C.

- 5 **1** - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

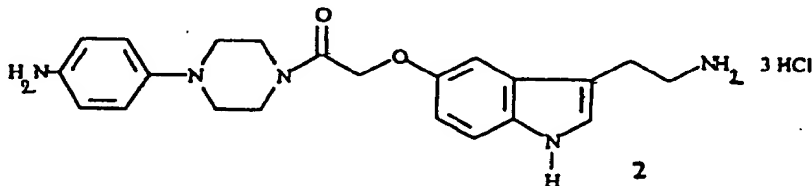
Le produit **1C** (930 mg ; 1,77 mmol) en solution dans le toluène (46 ml) est traité par l'acide trifluoroacétique (10 ml). Après 1 h 30 à température ambiante le milieu est dilué au dichlorométhane, lavé à la soude 2N puis à l'eau. La phase organique est  
10 séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop jaune (317 mg ; 45 %). Ce composé est dilué dans le méthanol et le bis-chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide  
15 chlorhydrique dans le méthanol.

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4\text{Cl}_2$ ), % calculés : C 53,23 ; H 5,48 ; N 14,11 ; % trouvés : C 53,83 ; H 5,77 ; N 13,80.

Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  (ppm) : 2,99 s, 4H ( $\text{CH}_2$ ) ; 3,54-3,71 m, 8 H ( $\text{CH}_2$ ), 4,84 s, 2H ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ) ; 6,77-6,83 dd, 1H (éthylénique) ;  
20 7,01-7,29 m, 5H (Ar) ; 8,06-8,11 m, 5H (Ar+ $\text{NH}_3^+$ ) ; 10,85 d, 1H (NH).

Point de fusion : 206°C.

- 25 **Exemple 2** - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(amino-phéryl)pipérazin-1-yl]-éthanone.



30

Le produit **1** (5 g ; 9,5 mmol) en suspension dans le méthanol (250 ml) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (505 mg ; 0,47 mmol) est hydrogéné dans un appareil de Parr, sous une pression de 40 psi. Après 12 heures le  
35 mélange est filtré sur célite et celle-ci est lavée plusieurs fois au méthanol ce qui permet d'obtenir le produit de réduction pratiquement pur dans le filtrat. Ensuite la célite est lavée au dichlorométhane ce qui permet de récupérer le produit de départ qui n'a pas réagi.

Le filtrat contenant le produit formé est évaporé à sec et le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane acétone (3:1, v/v). Le produit pur est obtenu sous la forme d'un sirop jaune (2,8 g ; 60 %).

- 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire.  $^1\text{H}$ .  $\text{CDCl}_3$  (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,18 s, 2H ( $\text{NH}_2$ ) ; 2,87-3,80 m, 12H ( $\text{CH}_2$ ) ; 4,66 s, 1H (NH) ; 4,77 s, 2H ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ) ; 6,63-7,28 m, 8H (Ar + éthylénique) ; 8,16 s, 1H (NH).

2 - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

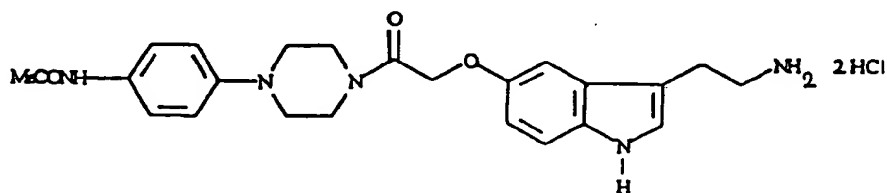
- 10 Le produit 2A (252 mg ; 0,51 mmol) en solution dans le toluène (13 ml) est traité par l'acide trifluoroacétique (3 ml) à température ambiante. Après 1 heure le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la soude 2N, à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniacal (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (174 mg ; 87 %). Le composé obtenu est dissout dans le méthanol et le chlorhydrate est formé par addition de la quantité nécessaire d'acide chlorhydrique dans le méthanol.
- 15

Analyse élémentaire ( $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), % calculée : C 49,03 ; H 6,36, N 12,99 ; % trouvés : C 49,37 ; H 6,18 ; N 12,67.

Spectre de résonance magnétique nucléaire.  $^1\text{H}$ .  $\text{DMSO}-d_6$  (ppm) : 2,99-3,70 m, 12H ( $\text{CH}_2$ ) ; 4,83 s, 2H ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ) ; 6,76-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 7,05-7,28 m, 7H (Ar) ; 8,13 s, 3H ( $\text{NH}_3^+$ ) ; 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 196°C.

- 25 Exemple 3 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]acétamide.



3

- 35 Le produit 2A (300 mg ; 0,61 mmol) en solution dans la pyridine (7,5 ml) est traité à 0°C par l'anhydride acétique (60 ml ; 0,61 mmol). Après 2 heures d'agitation à température ambiante le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé successivement par une solution saturée de sulfate de cuivre, l'eau, et enfin par une solution saturée de

chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (2:1, v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop jaune (249 mg ; 77 %). Ce composé est ensuite déprotégé selon la

5 méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 3 (113 mg ;

10 36 %).

Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{31}N_5O_3Cl_2 \cdot 0,5 H_2O$ ), % calculés : C 55,71 ; H 6,23 ; N 13,53 ; % trouvés : C 55,70 ; H 6,40 ; N 13,46.

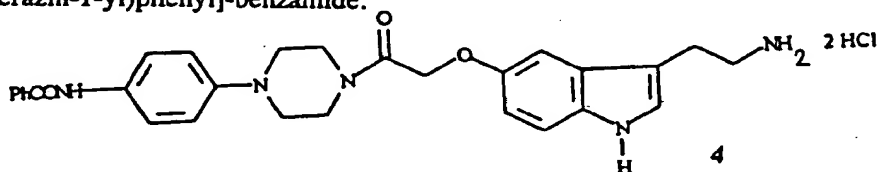
Spectre de résonance magnétique nucléaire  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,00 s, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,76-3,16 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,68 m, 6H ( $CH_2 + H_2O$ ) ; 4,82 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ;

15 6,77-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 6,97-7,50 m, 7H (Ar) ; 8,01 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 9,85 s, 1H (NH) ; 10,86 s, 1H (NH).

Point de fusion : 169°C.

Exemple 4 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-benzamide.

20



Le composé 4 est obtenu à partir du produit 2A (700 mg ; 1,42 mmol) et de chlorure de benzoyle (0,16 ml ; 1,42 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de

25 l'exemple 3.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 4 (560 mg,

30 66 %).

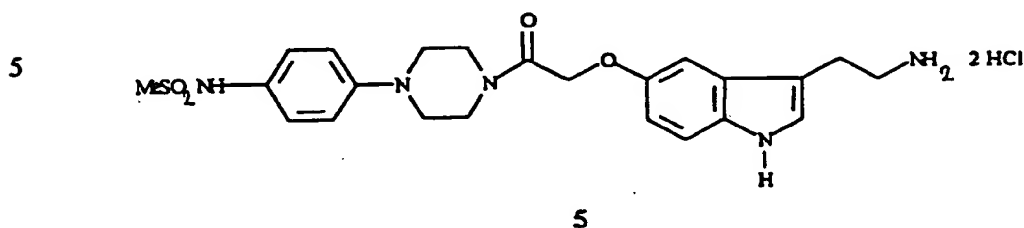
Analyse élémentaire ( $C_{29}H_{33}N_5O_3Cl_2 \cdot 2H_2O$ ), % calculés : C 57,43 ; H 6,15 ; N 11,55 ; % trouvés : C 57,32 ; H 5,97 ; N 11,53.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3,00 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,35-3,42 d, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,89 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,87 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,78-6,84 dd, 1H (éthylénique) ; 7,21-7,99 m, 12H (Ar) ; 8,10 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,35 s, 1H (NH) ; 10,86 s, 1H (NH).

35

Point de fusion : 184-185°C.

**Exemple 5 :** Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-méthanesulfonamide.



10

Le composé **5** est obtenu à partir du produit **2A** (201 mg ; 0,407 mmol) et de chlorure de méthanesulfonique (31  $\mu$ l ; 0,407 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

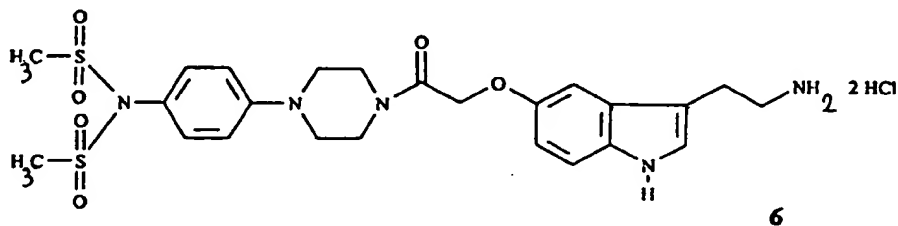
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé **5** (151 mg, 66%).

20 Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{31}N_5O_5S_2 \cdot 2H_2O$ ), % calculés : C 49,11 ; H 5,91 ; N 12,45 ; % trouvés : C 49,88 ; H 5,73 ; N 11,97.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,89 s, 3H ( $MeSO_2$ ) ; 2,99-3,19 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,68 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,82 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,77-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 7,01-7,29 m, 7H (Ar) ; 8,02 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 9,41 s, 1H (NH) ; 10,85 s, 1H (NH).

Point de fusion : 150°C.

25 **Exemple 6 :** Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonyl-méthanesulfonamide



30 Le produit **2A** (500 mg ; 1,01 mmol) en solution dans le dichlorométhane (12,5 ml) en présence de triéthylamine (0,56 ml ; 4,04 mmol) est traité par le chlorure de mésyle (0,17 ml ; 2,03 mmol) à 0°C. Après une nuit à température ambiante le milieu est dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne



de gel de silice éluée par un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (2:1, v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop incolore (127 mg ; 20 %).

Ce composé est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.

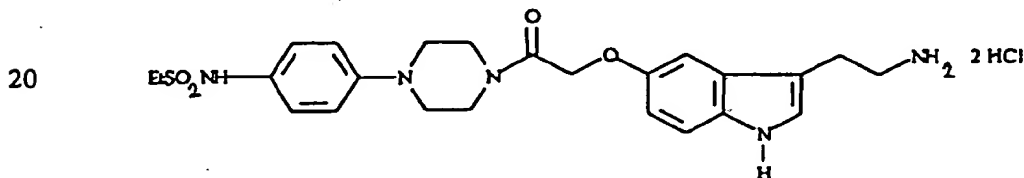
- 5 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:15, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 6 (109 mg ; 90%).

- 10 Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{33}N_5O_6S_2Cl_2$ ), % calculés : C 46,30 ; H 5,34 ; N 11,25 ; % trouvés : C 46,47 ; H 5,47 ; N 10,96.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,99-3,90 m, 18H ( $MeSO_2$ -+ $CH_2$ ) ; 4,83 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,78-6,83 dd, 1H (éthylénique) ; 6,97-7,33 m, 7H (Ar) ; 7,96 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,85 s, 1H (NH).

- 15 Point de fusion : 202 °C.

Exemple 7 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-éthanesulfonamide.



7

- 25 Le composé 7 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,6 mmol) et de chlorure d'éthanesulfonic (0,15 ml ; 1,6 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

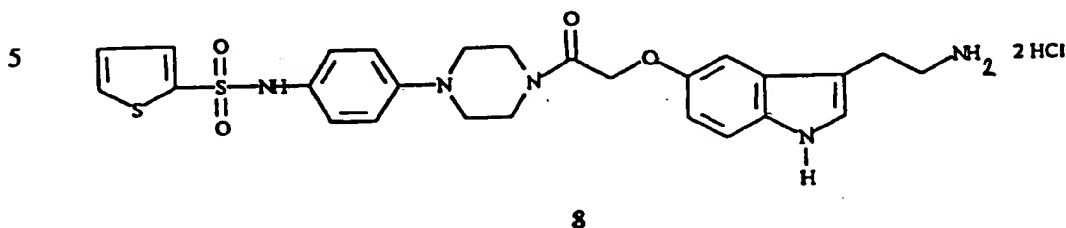
- La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:15, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop orange qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 7 (730 mg ; 78%).

- 30 Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{33}N_5O_4S_1Cl_2.H_2O$ ), % calculés : C 50,00 ; H 5,95 ; N 12,54 ; % trouvés : C 50,00 ; H 5,75 ; N 12,54.

- 35 RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,15-1,22 t, 3H ( $CH_3$ ) ; 2,94-3,16 m, 10H ( $CH_2$ ) ; 3,73 m, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,82 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,77-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 7,13-7,28 m, 7H (Ar) ; 7,99 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 9,55 s, 1H (NH) ; 10,84 s, 1H (NH).

Point de fusion : 222 °C.

**Exemple 8 :** Chlorhydrate du thiophène-2-{N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.



10

Le composé 8 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure de thiophène sulfoné (296 mg ; 1,62 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

15 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniac (80:18,5:15 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 8 (575 mg ; 57 %).

20 Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{31}N_5O_4S_2Cl_2 \cdot H_2O$ ), % calculés : C 49,52 ; H 5,27 ; N 11,11 ; % trouvés : C 50,44 ; H 5,49 ; N 10,86.

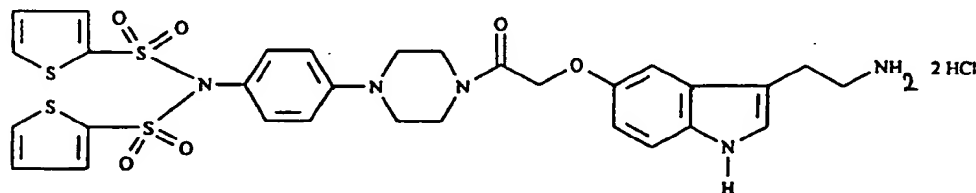
RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,99-3,16 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,67 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,81 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,76-6,81 dd, 1H (éthylénique indole) ; 7,00-7,28 m, 8H (Ar + éthylénique thiophène) ; 7,48 dd, 1H (éthylénique thiophène) ; 7,88 dd, 1H (éthylénique thiophène) ; 8,06 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,13 s, 1H (NH) ; 10,86 s, 1H (NH).

25

Point de fusion : 185 °C.

**Exemple 9 :** Chlorhydrate de N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-thiophène-2-sulfonyl-thiophène-2-sulfonamide.

30



Le composé 9 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure de thiophène sulfonic (335 mg ; 1,94 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 6.

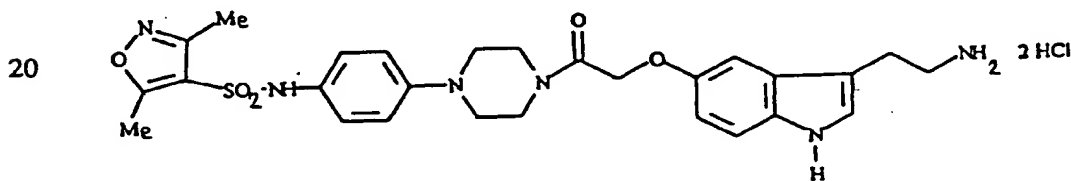
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:16,5:15, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 9 (380 mg ; 32%).

Analyse élémentaire ( $C_{30}H_{33}N_5O_6S_4Cl_2$ ), % calculés : C 47,49 ; H 4,35, N 9,23 ; % trouvés : C 47,62 ; H 4,40 ; N 9,20.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3,00 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 3,27 s, 4H ( $CH_2$ ), 3,63 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,82 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,77-7,30 m, 10H, (Ar + éthylénique) ; 7,70 d, 2H (éthyléniques) ; 8,05 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 8,20 d, 2H (éthyléniques) ; 10,85 s, 1H (NH).

Point de fusion : 180 °C.

Exemple 10 : Chlorhydrate du 3,5-diméthyl-isoxazole-4-{N-[4-(4-{2-[3-(2-aminoéthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.



25

Le composé 10 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure de 3,5-diméthyl-isoxazole-4-sulfonic (317 mg ; 1,62 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 10 (576 mg ; 55%).

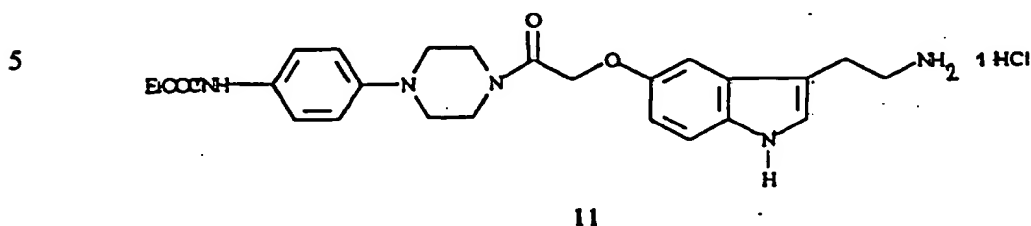
Analyse élémentaire ( $C_{27}H_{34}N_6O_5S_1Cl_2 \cdot H_2O$ ), % calculés : C 50,11 ; H 5,67, N 12,99 ; % trouvés : C 50,21 ; H 5,22 ; N 12,52.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,15 s, 3H (Me) ; 2,33 s, 3H (Me), 2,92-3,07 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,64 s, 4H ( $CH_2$ ) ; 4,80 s, 3H ( $COCH_2O$ ) ; 6,77-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 6,95-7,28 m, 7H (Ar) ; 7,88 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 9,98 s, 1H (NH) ; 10,84 s, 1H (NH).

Point de fusion : 193 °C.

26

Exemple 11 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-N-{éthoxy-carbonyl}-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



10

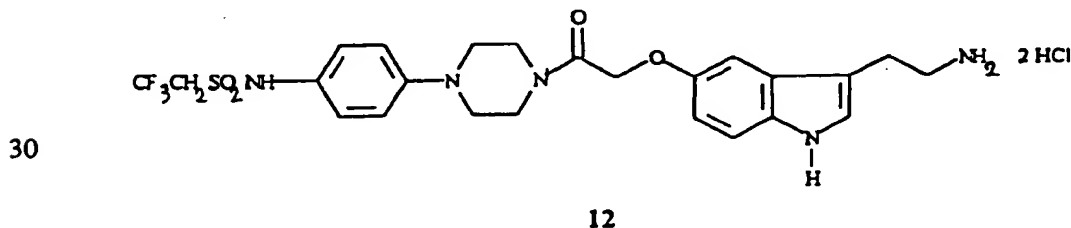
Le composé 11 est obtenu à partir du produit 2A (600 mg ; 1,21 mmol) et de chloroformate d'éthyle (0,13 ml ; 1,33 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 6.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur  
15 colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 11 (230 mg ; 38%).  
Analyse élémentaire (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Cl), % calculés : C 59,81 ; H 6,42, N 13,95 ; % trouvés : C 60,26 ; H 6,52 ; N 13,49.

20 RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,22 t, 3H (CH<sub>3</sub>) ; 2,81-3,03 m, 8H (CH<sub>2</sub>) ; 3,64 s, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 4,03-4,14 q, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,80 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,75-6,80 dd, 1H (éthylénique) ; 6,80-7,33 m, 7H (Ar) ; 9,34 s, 1H (NH) ; 10,74 s, 1H (NH).

Point de fusion : 153 °C.

Exemple 12 : Chlorhydrate de la 2,2,2-trifluoro-éthane [4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-  
25 1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.



Le composé 12 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure  
35 de trifluoroéthane sulfonique (0,36 ml ; 3,24 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

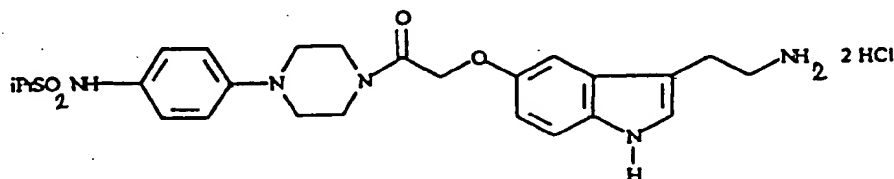
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque

(80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop jaune-vert qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans le méthanol, au composé 12 (643 mg ; 65 %).

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,99-3,16 m, 8H (CH<sub>2</sub>) ; 3,67 s, 4H (CH<sub>2</sub>), 4,82 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,76-6,82 dd, 1H (éthylénique) ; 6,99-7,55 m, 7H (Ar) ; 7,55 s, 2H (CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) ; 8,07 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 10,12 s, 1H (NH) ; 10,85 s, 1H (NH).

Exemple 13 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-isopropanesulfonamide.

10



15

13

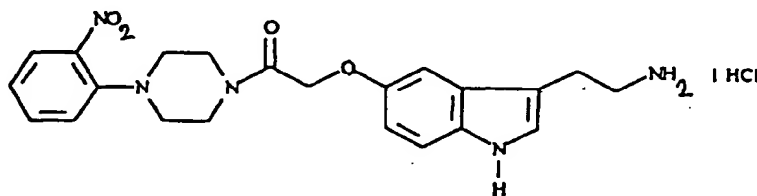
Le composé 13 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure d'isopropylsulfonic (0,18 ml ; 1,62 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 13 (381 mg ; 41 %).

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 11,22 d, 6H (Me) ; 2,99-3,17 m, 9H (CH<sub>2</sub> + CH) ; 3,73 m, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 4,83 s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,78-7,03 dd, 1H (éthylénique) ; 7,16-7,28 m, 7H (Ar) ; 8,07 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,59 s, 1H (NH) ; 10,86 s, 1H (NH).

Exemple 14 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]éthanone.

30



35

14

Le composé **14** est obtenu à partir de la 2-nitrophényl-pipérazine (15 g ; 72,5 mmol), de chlorure de chloracétyle (5,78 ml ; 72,56 mmol) et du composé **1A** (10,9 g ; 39,6 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1.

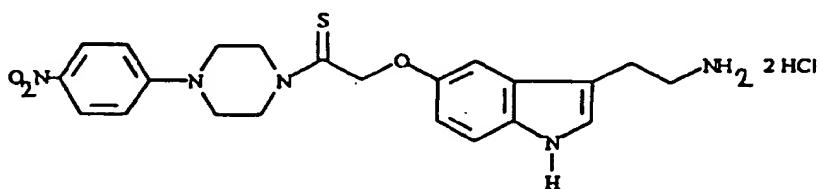
La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **14** (22 g ; 67 %).

Analyse élémentaire ( $C_{22}H_{26}N_5O_4Cl \cdot 1,13 H_2O$ ) : % calculés : C 54,67 ; H 5,96 ; N 14,49 ; Cl 7,33 ; % trouvés : C 54,63 ; H 5,74 ; N 14,25 ; Cl 7,65

10 RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3,00 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 3,63 s, 4H ( $CH_2$ ), 4,81 s, 2H ( $COCH_2O$ ) ; 6,78-6,83 dd, 1H (éthylénique) ; 7,15-7,87 m, 7H (Ar) ; 8,00 s, 3H ( $NH_3^+$ ) ; 10,85 s, 1H (NH).

Point de fusion : 130 °C.

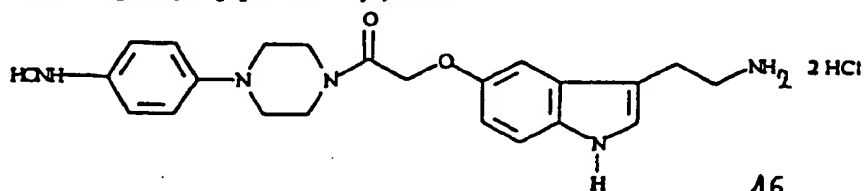
15 Exemple 15 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]éthanethione.



15

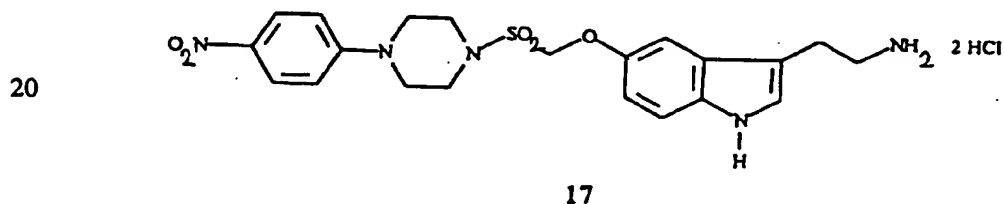
25 Le composé **1**, sous forme de base, (600 mg ; 1,42 mmol) en solution dans le toluène (12 ml) en présence du réactif de Lawesson (401 mg ; 0,99 mmol) est chauffé à reflux pendant 3 heures. Le mélange est ramené à température ambiante, dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **15** (378 mg ; 52 %).

30 Exemple 16 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-hydroxyamino-phényl)-pipérazin-1-yl]éthanone.

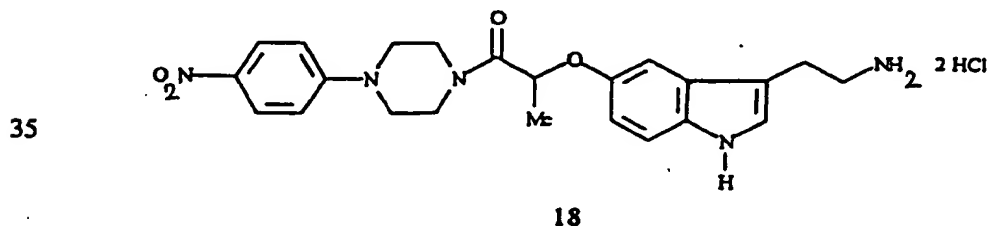


16

- Le composé **1C**, (5 g ; 9,54 mmol) en solution dans le THF (120 ml) en présence d'une quantité catalytique de Rhodium sur alumine (490 mg ; 0,48 mmol) est traité à 0°C par l'hydrate d'hydrazine (1,16 ml ; 23,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures puis le catalyseur est filtré sur célite ; le milieu est dilué au dichlorométhane, et lavé à l'eau. La phase organique est séchée au sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (5:1 puis 2:1 ; v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop jaune-vert. Ce produit est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.
- La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (90:9,5:0,5, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **16** (780 mg ; 21 %).
- Exemple 17** : Chlorhydrate de la 2-{5-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazine-1-sulfonylméthoxy]-1H-indol-3-yl}-éthylamine.

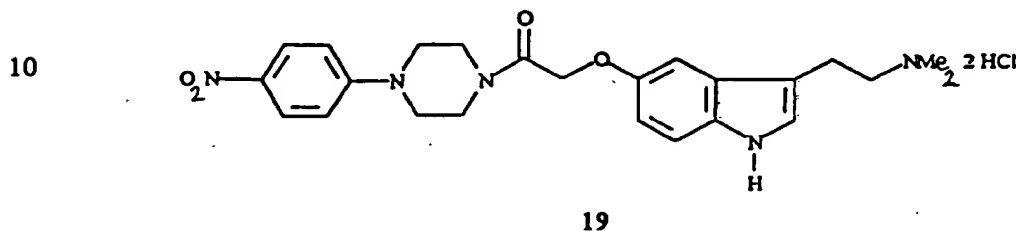


- Exemple 17** est obtenu à partir de la 4-nitrophényl-pipérazine (1 g ; 4,82 mmol), de chlorure de chlorométhanesulfonyl (719 mg ; 4,82 mmol) et du composé **1A** (739 mg ; 2,63 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **17** (420 mg ; 30 %).
- Exemple 18** : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-propane-1-one.



Le composé 18 est obtenu à partir de la 4-nitrophényl-pipérazine (1 g ; 4,82 mmol), de chlorure d'  $\alpha$ -méthyl-chloroacétyle (0,46 ml ; 4,82 mmol) et du composé 1A (739 mg ; 2,63 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 18 (470 mg ; 35 %).

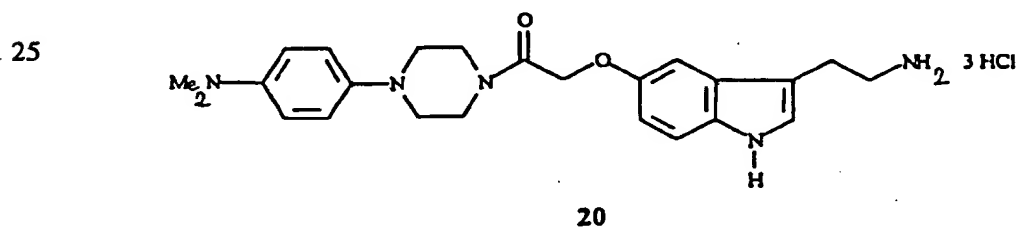
Exemple 19 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



15

Le composé 19 est obtenu à partir de la 4-nitrophényl-pipérazine (200 mg ; 0,96 mmol), de chlorure de chloroacétyle (76 ml ; 0,96 mmol) et de bufoténine (108 mg ; 0,53 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 19 (69 mg ; 25 %).

Exemple 20 : chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-diméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



30

Le produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) en solution dans le tétrahydrofuranne (27 ml) en présence de bromure de tétrabutylammonium (157 mg ; 0,486 mmol) et de soude (6N) (2,7 ml ; 16,2 mmol) est traité par le diméthylsulfate (0,61 ml ; 6,48 mmol). Après 2 h 30 d'agitation à température ambiante le milieu est dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.



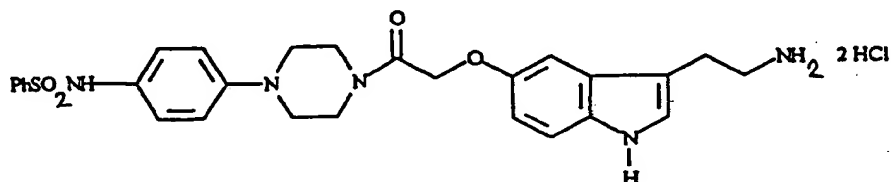
Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (4:1 ; v/v).

Ce produit est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.

- 5 Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 20 (344 mg ; 40 %).

Exemple 21 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-benzènesulfonamide.

10



15

21

Le composé 21 est obtenu à partir du produit 2A (800 mg ; 1,62 mmol) et de chlorure de benzènesulfonic (0,21 ml ; 1,62 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 3.

- 20 La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 21 ( 450 mg ; 47 % ).

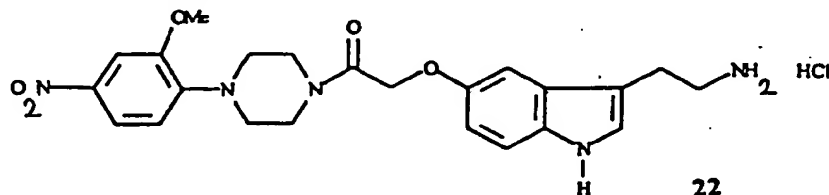
Analyse élémentaire : (C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S Cl, 1,2 H<sub>2</sub>O) , % calculés : C 56,83 ; H 5,86 ; N 11,84 ; % trouvés : C 56,66 ; H 5,56 ; N 11,67

25 RMN 1H, DMSO -d<sub>6</sub> (ppm) : 2,98-3,02 m, 8H (CH<sub>2</sub>) ; 3,60 m, 4H (CH<sub>2</sub>) ; 4,79s, 2H (COCH<sub>2</sub>O) ; 6,75-7,72 m, 13 H (Ar + éthylénique) ; 7,99 s, 3H (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,90 s, 1H (NH) ; 10,84 s, 1H (NH).

Point de fusion : 263°C

- 30 Exemple 22 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-méthoxy-4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

35



22

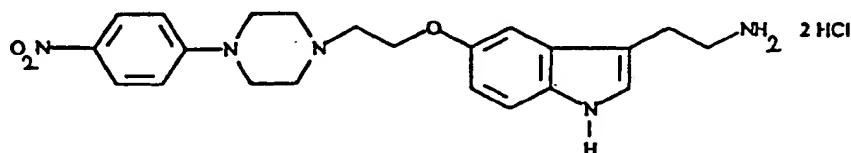
Le composé 22 est obtenu à partir de la 2-méthoxy-4-nitrophényl-pipérazine (1,64 g ; 6,92 mmol), de chlorure de chloracétyle (0,55 ml ; 6,92 mmol) et du composé 1A

(1,06 g ; 3,8 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation de l'exemple 1. La purification du produit sous forme de base est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 22 ( 747 mg, 71 %).

Analyse élémentaire

RMN <sup>1</sup>H, DMSO -d<sub>6</sub> (ppm) :

Exemple 23 : Chlorhydrate de la 2-(5-{2-[4-(4-nitro-phényl)pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1H-indol-3-yl)-éthylamine.



Exemple 23A : 2-[5-(2-chloro-éthoxy)-1H-indol-3-yl]-N-(terbutoxycarbonyl)amino-éthyle.

Le produit 1A (5 g ; 18,09 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (25 ml), en présence de carbonate de potassium (15 g ; 108,5 mmol), est traité par le 1-bromo-2-chloro-éthane. Après 24 heures à reflux le milieu est dilué au dichlorométhane, filtré sur célite et évaporé à sec. Le sirop brun obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (30:1, v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de cristaux blancs (5,2 g ; 84 %).

Analyse élémentaire (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl), % calculée : C 60,26 ; H 6,84 ; N 8,27. % trouvés : C 60,37 ; H 6,98 ; N 8,21.

RMN <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,46 s, 9H (tBu) ; 2,88-2,95 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,45 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,81-3,87 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,26-4,32 t, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,65 s, 1H (NH) ; 6,87-6,93 dd, 1H (éthylénique) ; 7,01-7,29 m, 3H (Ar) ; 8,16 s, 1H (NH).

Point de fusion : 129°C.

Exemple 23B : Chlorhydrate de la 2-(5-{2-[4-(4-amino-phényl)pipérazin-1-yl]-éthox}-1H-indol-3-yl)-éthylamine.

Un mélange du produit 23A (1,03 g ; 3,07 mmol) et de 4-nitrophényl-pipérazine (636 mg ; 3,07 mmol) dans le diméthylformamide (1,5 ml) en présence de carbonate de potassium (1,27 g ; 9,3 mmol) et d'iodure de potassium (166 mg ; 0,3 mmol) est chauffé à 80°C pendant 31 heures. Le milieu est alors dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est

séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le solide jaune obtenu est purifié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (30:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de solide jaune (1,46 g ; 94 %).

Ce produit est déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.

- 5 Le produit est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5 ; v/v).

Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 23 (1,17 g ; 78 %).

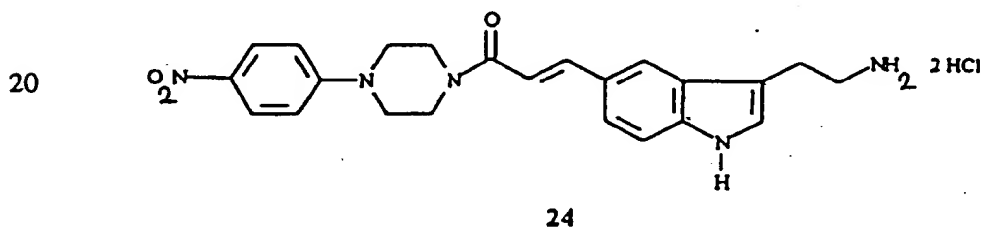
Analyse élémentaire ( $C_{22}H_{29}N_5O_3Cl_2$  ; 1,5H<sub>2</sub>O), % calculés : C 51,87 ; H 6,33 ; N 13,75.

- 10 13,75. % trouvés : C 52,41 ; H 6,18 ; N 13,68.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3,01-3,58 m, 12H (CH<sub>2</sub>) ; 4,19 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 4,48 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 6,79-6,84 dd, 1H (éthylénique) ; 7,11-7,31 m, 5H (Ar) ; 8,09-8,13 m, 5H (Ar + NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 10,91 s, 1H (NH) ; 11,74 s, 1H (NH<sup>+</sup>).

Point de fusion : 148°C.

- 15 Exemple 24 : chlorhydrate de la 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-prop-2-en-1-one.



25

Exemple 24A : 2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-N-(terbutoxycarbonyl)-éthylamine.

La 5-bromo-tryptamine (43 g ; 180 mmol) en solution dans le tétrahydrofuranne (500 ml) en présence de soude (2N) (260 ml) est traité par le di-terbutyle dicarbonate (60 g ; 275 mmol) à température ambiante.

- 30 Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange toluène/acétate d'éthyle (80:20 ; v/v). Le produit pur est obtenu sous forme de sirop qui cristallise dans l'éther de pétrole pour donner une poudre beige (27 g ; 44 %).

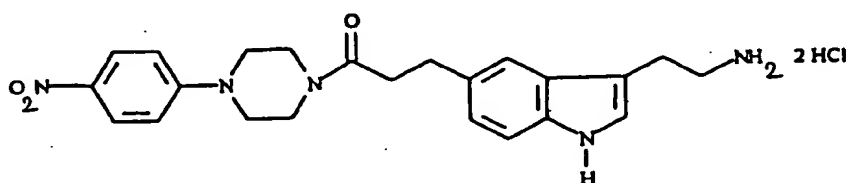
Point de fusion : 103°C.

Exemple 24B : 3-[3-(2-N-terbutoxycarbonyl amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-acrylate de méthyle.

- Le produit **24A** (5 g ; 14,7 mmol) est chauffé en présence d'acrylate de méthyle (2 ml; 22,1 mmol), de tréthylamine (10 ml), de tri-*o*-tolylphosphine (90 mg ; 0,29 mmol) et d'acétate de palladium (33 mg ; 1,47 mmol) à 100°C, dans un tube à vis. Après une nuit d'agitation les mêmes quantités de tri-*o*-tolylphosphine et d'acétate de palladium sont ajoutées. Après 5 heures le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et le précipité formé est filtré sur célite. Le filtrat est lavé à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (15:1 puis 10:1 ; v/v).
- 5 Le produit pur est obtenu sous la forme d'un sirop jaune pâle (4,36 g ; 86 %).  
Analyse élémentaire (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) ; % calculés : C 66,26 ; H 7,02 ; N 8,13 ; % trouvés : C 65,40 ; H 6,74 ; N 7,79.  
RMN 1H, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,44 s, 9H (tBu) ; 2,92-2,99 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,45-3,48 m, 2H (CH<sub>2</sub>) ; 3,82 s, 3H (COOMe) ; 4,64 s, 1H (NH) ; 6,39-6,47 d, 1H (éthylénique) ; 7,05-7,89 m, 5H (Ar + éthyléniques) ; 8,31 s, 1H (NH).
- 15 Exemple **24C** : 3-[3-(2-N-{terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-acrylic acide.  
Le produit **24B** (2 g ; 5,80 mmol) en solution dans l'éthanol (20 ml) et l'eau (0,2 ml) est traité par la potasse en pastilles (650 mg ; 11,6 mmol). Après 3 heures à reflux le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé par une solution normale d'acide chlorhydrique, à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le produit **24C** est obtenu pur sous la forme d'une poudre blanche (1,85 g ; 97 %).  
Point de fusion : 179-181°C.
- 20 Exemple **24** : chlorhydrate de la 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-prop-2-en-1-one.  
Le produit **24C** (500 mg ; 1,51 mmol) en solution dans le dichlorométhane anhydre (18 ml) en présence de N-méthylmorpholine (0,18 ml ; 1,66 mmol) est traité à -15°C, sous azote, par le chloroformiate d'éthyle (0,16 ml ; 1,66 mmol). Après 15 minutes d'agitation à -10°C, la 4-nitrophényl-pipérazine (781 mg ; 3,77 mmol) est additionnée et le mélange est agité de -10°C à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est alors dilué au dichlorométhane, lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau puis par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu
- 35 est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol (40:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop (564 mg ; 72 %). Ce produit est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2.

Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 24 (277 mg ; 50 %).

Exemple 25 : Chlorhydrate de la 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one.



25

Exemple 25A : 3-[3-(2-N-{terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionique acide.

Le produit 24C (500 mg ; 1,51 mmol) en solution dans le méthanol (4 ml) en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (30 mg) est hydrogéné par l'hydrogène gazeux. Après 1 h 30 à température ambiante, le milieu est dilué au dichlorométhane, filtré sur célite et évaporé à sec. Le produit pur est obtenu par recristallisation dans l'éther pour donner une poudre beige (483 mg ; 96%).

Analyse élémentaire ( $C_{18}H_{24}N_2O_4$ ) ; % calculés : C 65,04 ; H 7,28 ; N 8,43 ; % trouvés : C 64,57 ; H 7,35 ; N 8,25.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,38 s, 9H (tBu) ; 2,50-3,40 m, 8H ( $CH_2$ ) ; 6,87-7,32 m, 4H (Ar + éthylénique) ; 10,68 s, 1H (NH) ; 12,05 s, 1H (NH).

Exemple 25 : Chlorhydrate de la 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one.

Le composé 25 est obtenu à partir du composé 25A (640 mg ; 1,92 mmol) et de 4-nitrophénylpipérazine (981 mg ; 4,73 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 24 à partir de 24C. Le produit pur est obtenu sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 25 (531 mg ; 56 %).

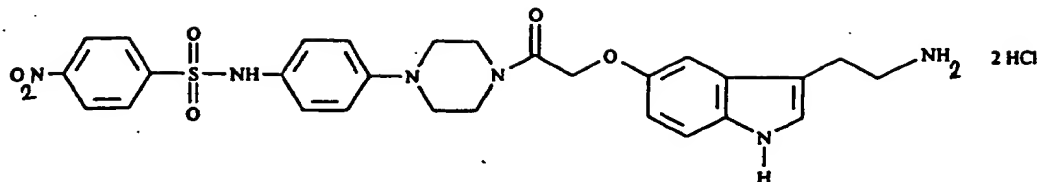
Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{29}Cl_2N_5O_3$ ,  $1,7H_2O$ ), % calculés : C 52,62 ; H 6,22 ; N 13,34 ; Cl 13,50 ; % trouvés : C 52,56 ; H 5,93 ; N 13,16 ; Cl 14,72

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,69 m, 2H ; 2,88-3,00 m, 6H ; 3,42 m, 4H ; 3,60 large s, 4H ; 6,94-7,42 m, 6H ; 8,05 d, 2H ; 8,14 s, 3H ; 10,88 s, 1H

Point de fusion : 145°C

Exemple 26 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitrophénylsulfonamide.

36



26

**Méthode A :**

Le composé **26** est obtenu à partir du produit **2A** (768 mg ; 1,55 mmol) et de chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl (689 mg ; 3,10 mmol) selon la procédure décrite pour la

5 La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80; 18,5; 1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui

10 conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **26** (391 mg; 44 %).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{32}N_6O_6S_1 \cdot 2,5H_2O$ ), % calculés: C 48,28 ; H 5,35 ; N 12,06 ; Cl 10,18 , % trouvés: C 48,09 ; H 5,05 ; N 11,84 ; Cl 9,85

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,96-3,14 m, 8H ; 3,62 m, 4H ; 4,78 s, 2H ; 6,73-6,79

15 dd, 1H ; 6,95-7,26 m, 7H ; 7,89-7,94 m, 5H ; 8,33-8,37 d, 2H ; 10,31 s, 1H ; 10,83 s, 1H

Point de fusion : 190°C

Spectre de masse (DCI/ $NH_3$ ): m/z 579 (M+H)

**Méthode B**

20 **26A -4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phénylamine**

La 1-(4-nitrophényl)-pipérazine (50 g ; 241,2 mmol) en solution dans le dichlorométhane (1 l) en présence de triéthylamine (50,3 ml ; 361,8 mmol) est traité par le di-*tert*-butyle dicarbonate (63,2 g ; 289,4 mmol) à température ambiante, pendant 1 heure. Le milieu est ensuite dilué au dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase

25 organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.

Le produit brut obtenu est repris dans le méthanol et est hydrogéné sous pression atmosphérique en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (à 5%) (2 g ; 0,94 mmol).

Après 28 h d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur célite et

30 évaporé à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange hexane/acétate d'éthyle (1;1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre rose pâle (57 g ; 85 %).

Analyse élémentaire ( $C_{15}H_{25}N_3O_2$ ), % calculés: C 64,95 ; H 8,35 ; N 15,14 , % trouvés: C 64,95 ; H 8,31 ; N 14,89

RMN 1H. DMSO-d6 (ppm) : 1,42 s, 9H ; 2,83 t, 4H ; 3,42 t, 4H ; 4,62 s, 2H ; 6,49 d, 2H ; 6,70 d, 2H

Point de fusion : 96°C

**26B - N-[4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl-phényl)- 4-nitro-benzènesulfonamide**

- 5 Le composé **26A** (37,6 g ; 135,5 mmol) en solution dans le dichlorométhane (1 l) en présence de triéthylamine (20,7 ml ; 149,1 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl (30,04 g ; 135,5 mmol). Après 3h30 d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl (9,1 g ; 40,6 mmol) est à nouveau additionné. Après 2h30 la réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à
- 10 l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop vert foncé obtenu est repris dans le méthanol à chaud puis refroidi afin d'obtenir une cristallisation du produit attendu, que l'on isole par filtration sur büchner et lavage à l'éther. Obtention d'une poudre jaune (50 g; 80%) engagée directement dans la réaction suivante.

- 15 **26C - 4-nitro-N-(4-pipérazin-1-yl-phényl)-benzènesulfonamide**

- Le produit précédent (50 g ; 108,1 mmol) en solution dans le toluène (1,3 l) est traité, à température ambiante, par l'acide trifluoroacétique (180 ml). Après 3 h 30 le milieu est évaporé à sec et coévaporé 5 fois au toluène. Le sirop obtenu est purifié sur colonne de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque
- 20 (90:9,5:0,5 ; v/v) puis (85:14:1 , v/v). Le produit **26C** est isolé sous forme de poudre jaune pâle (29 g ; 75%).

RMN 1H. DMSO-d6 (ppm) : 3,20 m, 8H ; 6,88 m, 4H ; 7,93 d, 2H ; 8,37 d, 2H ; 9,29 s, 1H

Point de fusion : 240°C

- 25 **26D - N-[4-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitrophénylsulfonamide**

- L'acide [3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétique, préparé selon une méthode décrite précédemment (demande de brevet d'invention FR2699918-A), (1 g ; 2,99 mmol) en solution dans le dichlorométhane anhydre (50
- 30 ml) en présence de N-méthylmorpholine (0,45 ml ; 4,5 mmol) est traité, à -15°C et sous azote, par le chloroformate d'éthyle (0,37 ml ; 3,9 mmol).

- Après 30 minutes d'agitation le composé **26C** (2,2 g , 6,0 mmol) est additionné et le mélange est agité de - 15°C à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé par une solution saturée de bicarbonate de sodium,
- 35 puis à l'eau et enfin par une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (2:1 puis 1:1, v/v). Le produit **26D** est isolé sous forme de poudre jaune pâle (1,3 g ; 65 %).

Analyse élémentaire ( $C_{33}H_{38}N_6O_8$ ), % calculés: C 58,39 ; H 5,64 ; N 12,38 , %  
 5 trouvés: C 58,49 ; H 5,61 ; N 12,03

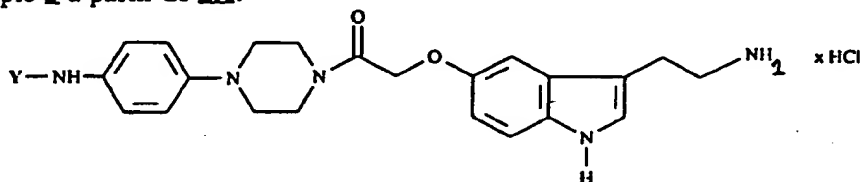
RMN 1H, DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,34 s, 9H ; 2,70 t, 2H ; 3,09 m, 6H ; 3,57 s, 4H ;  
 4,74 s, 2H ; 6,71-7,21 m, 9H ; 7,89 d, 2H ; 8,34 d, 2H ; 10,16 s, 1H ; 10,63 s, 1H.

Point de fusion : 237°C

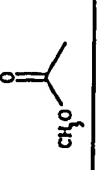
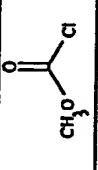
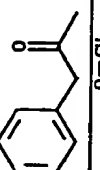
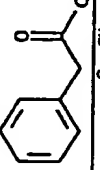
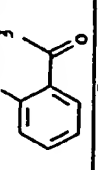
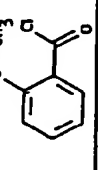
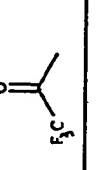
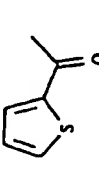
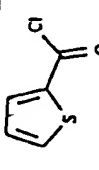
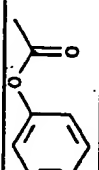
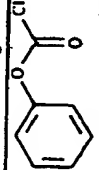
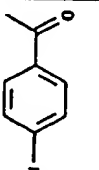
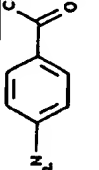
26 - Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-  
 10 pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitrophénylesulfonamide

Le composé **26D** (2,76 g ; 4,06 mmol) en suspension dans le toluène (82 ml) est  
 traité, à température ambiante, par l'acide trifluoroacétique (11 ml). Après 3 h  
 d'agitation, le mélange est évaporé à sec et coévaporé 4 fois au toluène. Le sirop  
 obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange  
 15 dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1, v/v). Le produit pur est isolé sous  
 forme de sirop jaune orangé qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans  
 l'éther, au composé **26** (2,38 g ; 90%).

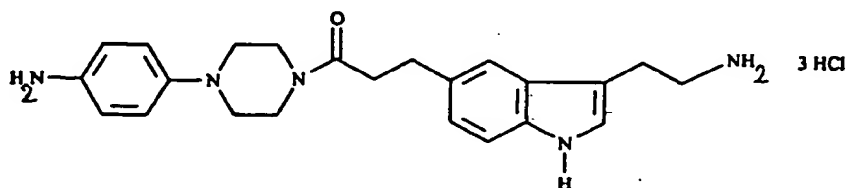
Les exemples **27** à **34** sont préparés selon la méthode décrite pour la préparation de  
 l'exemple **3** à partir de **2A**.





Exemples	Y	Réactifs	Base/solvant/T°C	Rdt (%)	PtF (°C)	Formules brutes
27			Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /50°C	16	244	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> ·2HCl
28			Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25°C	31	176	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·2HCl
29			pyridine/25°C	46	192	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> ·2HCl
30		(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25°C	20	183	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> ·2HCl
31	Me <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> -	Me <sub>2</sub> N-SO <sub>2</sub> Cl	pyridine/25°C	47	170	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>1</sub> ·2HCl
32			pyridine/25°C	51	234	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>1</sub> ·2HCl
33			Et <sub>3</sub> N/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /25°C	28	167	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> ·2HCl
34			pyridine/25°C	45	190	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> ·2HCl

**Exemple 35 : Chlorhydrate de 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one**



5

35

**35A - 3-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one**

Le composé **35A** est préparé à partir du composé **25** (5,8 g ; 11,1 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **1C**. La mousse rose obtenue (5,24 g ; 96 %) est utilisée brute pour la réaction suivante.

**35 - Chlorhydrate de 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one**

Le produit **35A** (575 mg ; 1,17 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **2A**.

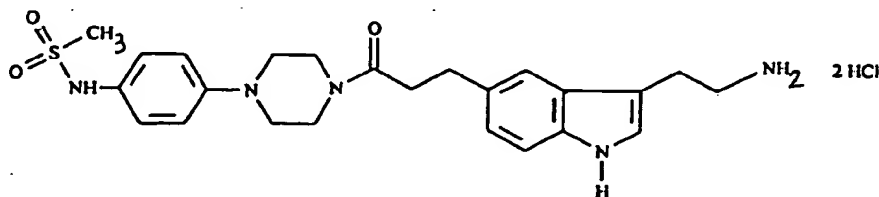
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18:2 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **35** sous forme de poudre rosée (330 mg ; 72 %).

**Analyse élémentaire** ( $C_{23}H_{32}Cl_3N_5O$ ,  $H_2O$ ). % calculés: C 53,24 ; H 6,60 ; N 13,50, Cl 20,50; % trouvés: C 53,40 ; H 6,76 ; N 13,53 ; Cl 18,84

**RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm)** : 2,70 t, 2H ; 2,88-3,13 m, 10H ; 3,63 s, 4H ; 4,70 large s, 3H ; 6,97-7,42 m, 8H ; 8,15 s, 3H ; 10,90 s, 1H

**Point de fusion** : 189°C

**Exemple 36 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.**



36

Le composé **36** est préparé à partir du composé **35A** (1,2 g ; 2,43 mmol) et de chlorure de mésyle (0,188 ml ; 2,43 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange chloroforme/méthanol/ammoniaque (80:18:2 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **36** sous forme de poudre beige (1,06 g; 77 %).

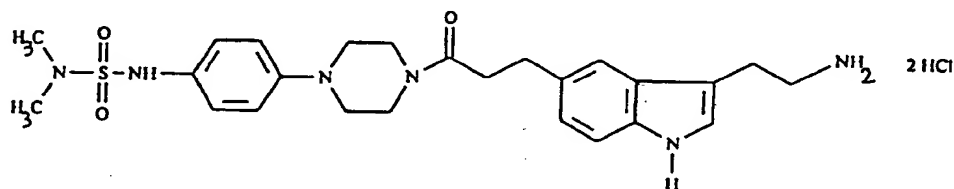
Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{33}Cl_2N_5O_3S_1 \cdot H_2O$ ), % calculés : C 51,43 ; H 6,29 ; N 12,49 ; Cl 12,65 % trouvés : C 51,66 ; H 6,29 ; N 12,38 ; Cl 10,59

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,70 t, 2H ; 2,87-3,15 m, 13H ; 3,73 s, 4H ; 6,99 d, 1H ; 7,18-7,42 m, 7H ; 8,13 s, 3H ; 9,70 s, 1H ; 10,89 s, 1H

Point de fusion : 179°C

Spectre de masse (DCI/ $NH_3$ ) : m/z 470 (M + H)

Exemple 37 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-N-diméthylsulfonurée



37

20

Le composé **37** est préparé à partir du composé **35A** (1,2 g ; 2,43 mmol) et de chlorure de diméthylsulfamoyle (0,39 ml ; 3,64 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85 ; 14 ; 1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **37** sous forme de poudre beige (580 mg; 60 %).

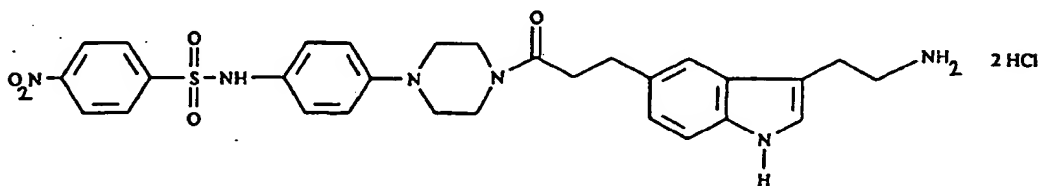
Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{36}Cl_2N_6O_3S_{1,1} \cdot 1,1H_2O$ ), % calculés : C 50,77 ; H 6,51 ; N 14,21 ; Cl 11,99 ; % trouvés : C 50,74 ; H 6,60 ; N 13,89 ; Cl 10,61

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,66-2,75 m, 8H ; 2,88-3,16 m, 10H ; 3,76 large s, 4H ; 7,00 d, 1H ; 7,15-7,29 m, 6H ; 7,43 s, 1H ; 8,11 s, 3H ; 9,91 s, 1H ; 10,89 s, 1H

Point de fusion : 166°C

42

Exemple 38 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitro-benzènesulfonamide.



5

38

Le composé 38 est préparé à partir du composé 35A (906 mg ; 1,84 mmol) et de chlorure de 4-nitrobenzènesulfonyl (613 mg ; 2,76 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop orange qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 38 sous forme de poudre orange (896 mg; 71 %).

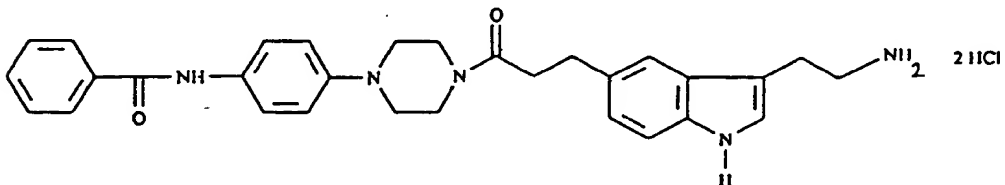
Analyse élémentaire (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, 2H<sub>2</sub>O), % calculés: C 50,80 ; H 5,59 ; N 12,26, Cl 10,34 % trouvés: C 50,83 ; H 5,50 ; N 12,11 ; Cl 10,33

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,78 t, 2H ; 2,90 t, 2H ; 3,00-3,16 m, 8H ; 3,66 large s, 4H ; 6,96-7,41 m, 8H ; 7,97 d, 2H ; 8,09 large s, 3H ; 8,37 d, 2H ; 10,56 s, 1H ; 10,88 s, 1H

Point de fusion : 184°C

Exemple 39 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-benzamide.

25



39

Le composé **39** est préparé à partir du composé **35A** (1,08 g ; 2,18 mmol) et de chlorure de benzoyle (0,25 ml ; 2,18 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

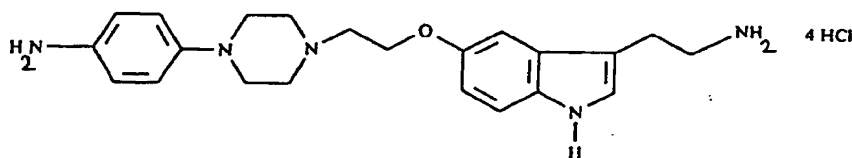
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniacque (85:14:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **39** sous forme de poudre blanche (869 mg; 68 %).

Analyse élémentaire ( $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_2$ ,  $H_2O$ ), % calculés: C 61,43 ; H 6,36 ; N 11,94 ; Cl 12,09 % trouvés: C 61,54 ; H 6,17 ; N 11,84 ; Cl 11,79

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,72 t, 2H ; 2,93-3,01 m, 6H ; 3,21 m, 4H ; 3,81 large s, 4H ; 7,00 d, 1H ; 7,19-7,55 m, 8H ; 7,81 d, 2H ; 7,97 d, 2H ; 8,14 large s, 3H ; 10,39 s, 1H ; 10,90 s, 1H

Point de fusion : 209°C

- 15 Exemple 40 : Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phénylamine



40

20

**40A** - 4-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phénylamine

Le composé **40A** est préparé à partir du composé **23A** (7,1 g ; 13,9 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **1C**.

- 25 Le sirop brun obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (1:1 , v/v). Le produit pur est isolé sous forme de mousse rose (6,45 g ; 97 %).

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,38 s, 9H ; 2,07 d, 2H ; 2,65 m, 4H ; 2,75 m, 4H ; 2,93 m, 2H ; 3,09-3,17 m, 4H ; 4,11 t, 2H ; 4,56 s, 1H ; 6,47-6,58 m, 2H ; 6,68-6,75 m, 2H ; 6,86-6,90 m, 2H ; 7,06-7,08 m, 2H ; 7,21 d, 1H ; 10,64 s, 1H

- 30 **40** - Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phénylamine

Le produit **40A** (700 mg ; 1,46 mmol) en solution dans le dichlorométhane (12 ml) est traité par une solution (~1,5 M) d'acide chlorhydrique dans l'éther (16 ml).

- 35 Après 1 heure d'agitation, le mélange est évaporé à sec et le produit formé est

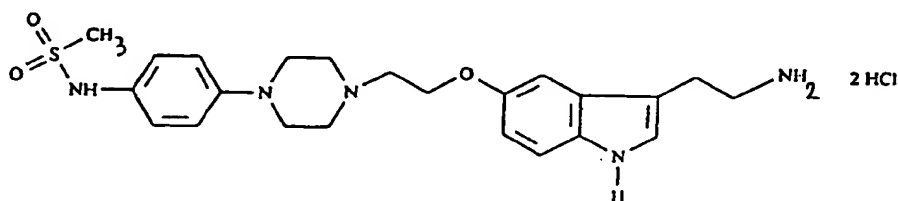
désalifié. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **40** sous forme de poudre rose pâle (669 mg; 87 %).

Analyse élémentaire ( $C_{22}H_{33}Cl_4N_5O \cdot 2H_2O$ ), % calculés: C 48,31 ; H 6,52 ; N 12,80, Cl 25,93 % trouvés: C 48,31 ; H 6,65 ; N 12,55 ; Cl 24,95

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm): 3,02 m, 4H ; 3,30 m, 4H ; 3,65 m, 4H ; 3,88 d, 2H ; 4,51 large s, 2H ; 6,83 dd, 1H ; 7,09-7,33 m, 7H ; 8,21 large s, 3H ; 10,35 large s, 3H ; 10,95 s, 1H ; 11,59 s, 1H

Point de fusion: 200°C (décomposition)

Exemple 41 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.



41

Le composé **41** est préparé à partir du produit **40A** (1 g ; 2,08 mmol) et de chlorure de méthanesulfonyle (0,194 ml ; 2,50 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **41** sous forme de poudre blanche (1,01 g; 92 %).

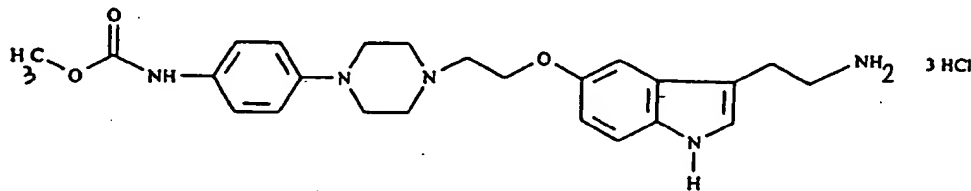
Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{33}Cl_2N_5O_3s \cdot H_2O$ ), % calculés: C 50,36 ; H 6,43 ; N 12,77, Cl 12,93 ; % trouvés: C 50,34 ; H 6,16 ; N 12,46 ; Cl 14,31

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm): 2,86 s, 3H ; 3,00 large s, 4H ; 3,15-3,38 m, 4H ; 3,60-3,80 m, 6H ; 4,48 t, 2H ; 6,80 dd, 1H ; 6,97 d, 2H ; 7,12 d, 2H ; 7,20-7,30 m, 3H ; 8,17 large s, 3H ; 9,36 s, 1H ; 10,91 s, 1H ; 11,49 s, 1H

Point de fusion: 230°C (décomposition)

45

Exemple 42 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthylcarbamate



5

42

Le composé **42** est préparé à partir du produit **40A** (1,5 g ; 3,13 mmol) et de chloroformate d'éthyle (0,27 ml ; 3,44 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple **6**.

10

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:18,5:1,5 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop violet qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **42** sous forme de poudre mauve (612 mg; 36 %).

15

Analyse élémentaire (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 0,8H<sub>2</sub>O), % calculés: C 51,35 ; H 6,35 ; N 12,48 ; Cl 18,95 ; % trouvés: C 51,30 ; H 6,37 ; N 12,13 ; Cl 19,02

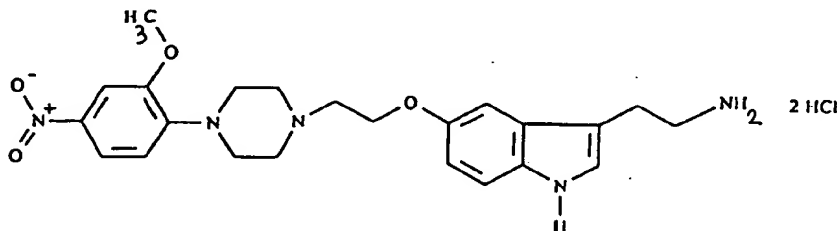
20

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3,00-3,30 m, 6H ; 3,61 s, 3H ; 3,68-3,90 m, 8H ; 4,48 t 2H ; 6,80 dd, 1H ; 6,94 d, 2H ; 7,21-7,35 m, 5H ; 8,17 large s, 3H ; 9,44 s, 1H ; 10,91 s, 1H ; 11,41 s, 1H

Point de fusion : 166°C (décomposition)

Exemple 43 : Chlorhydrate de la 2-(5-{2-[4-(2-méthoxy-4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1-H-indol-3-yl)-éthylamine.

25



43

Le composé **43** est préparé à partir du composé **23A** (650 mg ; 1,92 mmol) et de 2-méthoxy-4-nitrophényl-pipérazine (545 mg ; 2,3 mmol) selon les conditions décrites pour la préparation de l'exemple **23**.

30

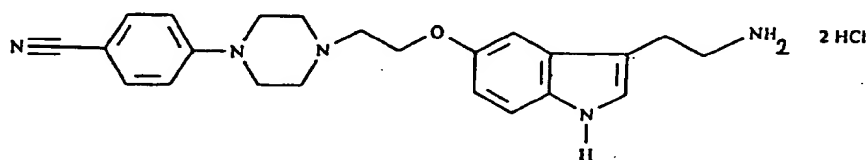
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **43** sous forme de poudre jaune (777 mg; 79 %).

**Analyse élémentaire** ( $C_{23}H_{31}Cl_2N_5O_4 \cdot 1H_2O$ ), % calculés: C 52,08 ; H 6,27 ; N 13,20, Cl 13,37 % trouvés: C 52,14 ; H 6,14 ; N 13,05 ; Cl 13,43

**RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm)** : 3,03 s, 4H ; 3,36 m, 4H ; 3,63 m, 4H ; 3,83 m, 2H ; 3,94 s, 3H ; 4,50 t, 2H ; 6,84 dd, 1H ; 7,13 d, 1H ; 7,24-7,32 m, 3H ; 7,74 d, 1H ; 7,86 dd, 1H ; 8,15 large s, 3H ; 10,93 s, 1H ; 11,60 s, 1H.

**Point de fusion** : 210°C (décomposition)

**Exemple 44** : Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.



**44A** - 4-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

Le composé **44A** est préparé à partir du produit **23A** (2,8 g; 8,19 mmol) et de 4-cyanophényle-pipérazine (3,06 g; 8,19 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 23.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (5:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (2,03 g; 50 %).

**RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$  (ppm)** : 1,42 s, 9H ; 2,74-2,94 m, 8H ; 3,36 m, 6H ; 4,20 t, 2H ; 4,62 large s, 1H ; 6,83 m, 3H ; 7,04 dd, 2H ; 7,24 m, 1H ; 7,50 m, 2H ; 8,11 s, 1H.

**44** - Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

Le produit **44A** (707 mg; 1,44 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **2A**.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé



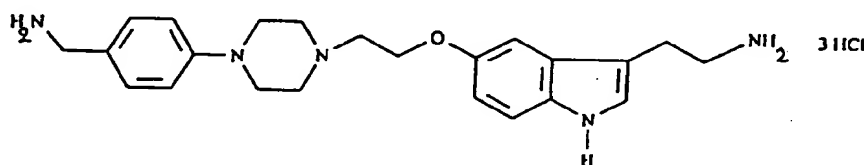
sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **44** sous forme de poudre blanche (496 mg ; 76 %).

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{27}N_5O_1 \cdot 2,3HCl, H_2O$ ), % calculés: C 56,22; H 6,42; N 14,25; Cl 16,59; % trouvés: C 56,84; H 6,40; N 14,04; Cl 16,72.

- 5 RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3,02 s, 4H; 3,37 m, 4H; 3,62 m, 4H; 4,11 m, 2H; 4,49 t, 2H; 6,84 dd, 1H; 7,13 d, 2H; 7,23-7,32 m, 3H; 7,67 d, 2H; 8,14 large s, 3H; 10,93 s, 1H; 11,58 large s, 1H.

Point de fusion : 160°C

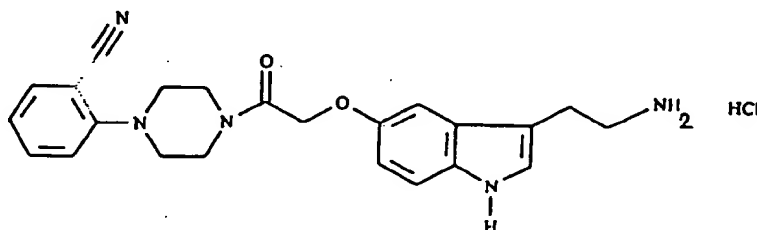
- 10 Exemple 45 : Chlorhydrate de la [2-(5-{2-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1H-indol-3-yl)-éthyl]-méthyl-amine.



45

- 15 Le composé **44A** (600 mg ; 1,23 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane anhydre (10 ml) est traité, sous azote et à 0°C, par une solution molaire d'hydruide de lithium aluminium dans le tétrahydrofurane (2,5 ml; 2,46 mmol). Le mélange est ensuite agité à 80°C pendant 12 h. Le milieu est alors traité par du sulfate de sodium/eau puis filtré sur célite.
- 20 La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **45** sous forme de poudre jaune (281 mg; 44 %).
- 25 Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{36}Cl_3N_5O_1 \cdot 1,3H_2O$ ), % calculés: C 53,35 ; H 7,20; N 12,96; Cl 19,68; % trouvés: C 53,37 ; H 7,19 ; N 12,70 ; Cl 19,66.
- RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 3,09-3,28 m, 8H; 3,49-3,93 m, 8H; 4,53 s, 2H; 6,84 dd, 1H; 7,05 d, 2H; 7,23-7,42 m, 5H; 8,39 large s, 3H; 9,16 large s, 2H; 10,94 s, 1H; 11,55 large s, 1H.
- 30 Point de fusion : 84°C (décomposition)

Exemple 46 : Chlorhydrate du 2-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.



5

46

46A - 2-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

Le composé 46A est préparé à partir de la 2-cyanophényle-pipérazine (1 g; 5,34 mmol), de chlorure de chloracétyle (0,43 ml; 5,34 mmol) et du composé 1A (660 mg; 2,39 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé 1B.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (5:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (1,01 g; 84 %).

15 RMN 1H, CDCl<sub>3</sub> (ppm) : 1,40 s, 9H ; 2,88 t, 2H ; 3,16 m, 4H ; 3,41 t, 2H ; 3,84 t, 2H ; 4,60 large s, 1H ; 4,75 s, 2H ; 6,86 dd, 1H ; 6,94-7,09 m, 4H ; 7,23 m, 1H ; 7,43-7,58 m, 2H ; 8,10-large s, 1H.

46 - Chlorhydrate du 2-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

20 Le produit 46A (741 mg ; 1,47 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2 à partir de 2A.

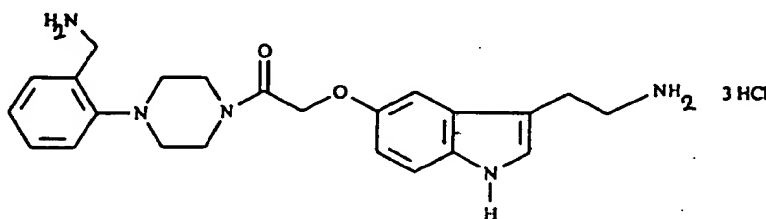
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 46 sous forme de poudre blanche (388 mg ; 60 %).

25 Analyse élémentaire (C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 1,4H<sub>2</sub>O), % calculés: C 59,39; H 6,24; N 15,06; Cl 7,62; % trouvés: C 59,72; H 5,85; N 14,79; Cl 8,14.

30 RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3,00-3,20 m, 8H ; 3,69 m, 4H ; 4,83 s, 2H ; 6,79 dd, 1H ; 7,10-7,29 m, 5H ; 7,58-7,76 m, 2H ; 8,08 large s, 3H ; 10,88 s, 1H.

Point de fusion : 107°C (décomposition)

Exemple 47 : Chlorhydrate du 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



5

47

47A - 2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé 46A (3,4 g; 6,8 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (114 ml), en présence de Nickel de Raney (~200 mg; catalytique), est soumis à une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 48 heures, à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite et évaporé à sec.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (90:9:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (2,97 g; 86 %).

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,36 s, 9H ; 2,70-2,88 m, 6H; 3,17 m, 4H; 3,62 large s, 4H ; 3,77 s, 2H ; 4,77 s, 2H ; 6,75 dd, 1H; 6,87 t, 1H ; 7,00-7,24 m, 6H; 7,43 dd, 1H ; 10,65 s, 1H.

47 - Chlorhydrate du 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé 47A (600mg; 1,18 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 40.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 47 sous forme de poudre blanche (506 mg; 83 %).

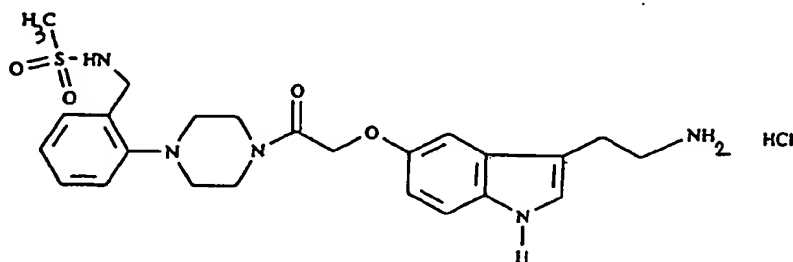
Analyse élémentaire (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 1,6H<sub>2</sub>O), % calculés: C 50,62 ; H 6,50; N 12,83; Cl 19,49; % trouvés: C 50,85; H 6,36; N 12,64; Cl 18,00.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,80-2,99 m, 8H ; 3,69 large s, 4H ; 4,11 s, 6H ; 4,82 s, 2H ; 6,77 dd, 1H ; 7,15-7,54 m, 7H ; 8,16 large s, 3H ; 8,45 large s, 3H ; 10,86 s, 1H.

Point de fusion : 198°C (décomposition)

50

Exemple 48 : Chlorhydrate de la N-[2-[4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzyl-méthanesulfonamide.



5

48

Le composé 48 est préparé à partir du composé 47A (800 mg ; 1,58 mmol) et du chlorure de mésyle (0,27 ml ; 3,16 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (83:16:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 48 sous forme de poudre blanche (585 mg; 71 %).

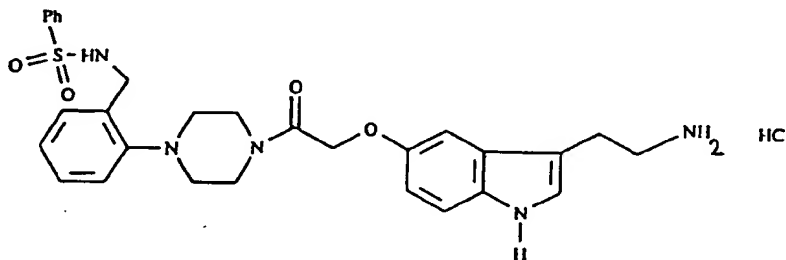
Analyse élémentaire (C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S .1,5HCl, 1H<sub>2</sub>O), % calculés: C 51,63 ; H 6,23 ; N 12,54 ; Cl 9,52 ; % trouvés: C 51,98 ; H 6,11 ; N 12,45 ; Cl 8,94.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,80-3,00 m, 11H ; 3,67 large s, 4H ; 4,26 d, 2H ; 4,82 s, 2H ; 6,79 dd, 1H ; 7,09-7,47 m, 7H ; 8,01 large s, 3H ; 10,85 s, 1H.

Point de fusion : 250°C.

Exemple 49 : Chlorhydrate de la N-[2-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzenesulfonamide.

20



49

25 Le composé 49 est préparé à partir du composé 47A (800 mg ; 1,58 mmol) et du chlorure de benzenesulfonyle (0,22 ml ; 1,70 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

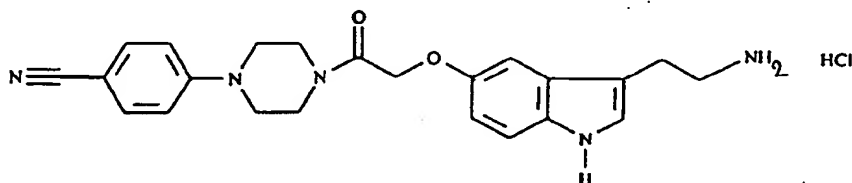
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:19,5:0,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **49** sous forme de poudre blanche (674 mg ; 73 %).

Analyse élémentaire ( $C_{29}H_{34}ClN_5O_4S$ ), % calculés: C 59,63 ; H 5,87 ; N 11,99 ; Cl 6,07 ; % trouvés: C 59,34 ; H 5,85 ; N 11,81 ; Cl 6,21.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 2,75 m, 4H ; 3,00 m, 4H ; 3,50 large s, 4H ; 4,04 s, 2H ; 4,78 s, 2H ; 6,77 dd, 1H ; 7,01-7,33 m, 7H ; 7,55 m, 3H ; 7,80 m, 2H ; 7,99 large s, 4H ; 10,84 s, 1H.

Point de fusion : 240°C.

**Exemple 50** : Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.



50

**50A** - 4-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

Le composé **50A** est préparé à partir de la 4-cyanophényle-pipérazine (30,1 g ; 160,9 mmol), de chlorure de chloracétyle (12,8 ml ; 160,9 mmol) et du composé **1A** (7,2 g ; 26,06 mmol) selon la procédure décrite pour la préparation du composé **1B**.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (2:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de poudre blanche (10,9 g ; 83 %).

Analyse élémentaire ( $C_{28}H_{33}N_5O_4$ ), % calculés: C 66,78 ; H 6,61 ; N 13,91 ; % trouvés: C 66,92 ; H 6,73 ; N 13,64.

RMN  $^1H$ ,  $CDCl_3$  (ppm) : 1,36 s, 9H ; 2,83 t, 2H ; 3,25-3,40 m, 6H ; 3,75 m, 4H ; 4,71 s, 2H ; 6,83 m, 3H ; 6,97 s, 1H ; 7,03 d, 1H ; 7,22 d, 1H ; 7,45 m, 2H ; 8,75 large s, 1H.

**50** - Chlorhydrate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.

Le produit **50A** (1g; 1,98 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **2A**.

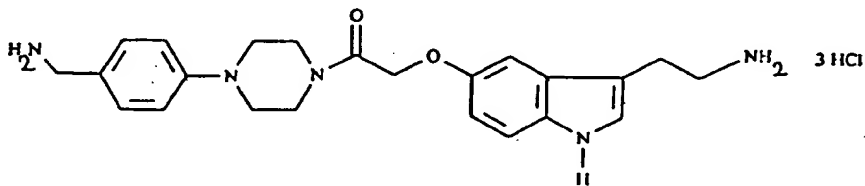
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **50** sous forme de poudre blanche (728 mg; 88 %).

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{25}N_5O_2$ ,  $1,3HCl$ ,  $0,8H_2O$ ). % calculés: C 59,37 ; H 6,04 ; N 15,05 ; Cl 9,91 ; % trouvés: C 59,46 ; H 5,92 ; N 14,87 ; Cl 9,77.

10 RMN 1H, DMSO- $d_6$  (ppm): 2,99 m, 4H ; 3,45 m, 4H ; 3,68 m, 4H ; 4,83 s, 2H ; 6,78 dd, 1H ; 7,03 d, 2H ; 7,19 dd, 2H ; 7,26 d, 1H ; 7,61 d, 2H ; 8,03 large s, 3H ; 10,86 s, 1H.

Point de fusion : 224-226°C.

15 Exemple 51 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



51

20

**51A** - 2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé **50A** (800 mg; 1,59 mmol) est hydrogéné dans les conditions décrites pour la préparation du produit **47A** à partir de **46A**.

25 Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore (800 mg; 99 %).

RMN 1H,  $CDCl_3$  (ppm) : 1,44 s, 9H; 2,91 t, 2H; 3,17 m, 4H; 3,46 m, 2H; 3,80 m, 6H; 4,66 large s, 1H; 4,78 s, 2H; 6,90 m, 3H; 7,02 d, 1H; 7,11 d, 1H; 7,21-7,29 m, 4H; 8,14 large s, 1H.

30

**51** - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé **51A** (500 mg ; 0,98 mmol) est ensuite déprotégé dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 2 à partir de **2A**.

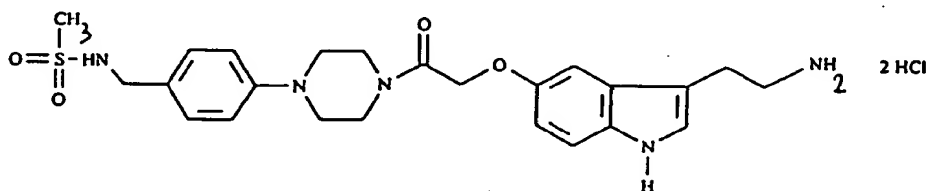
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (75:20:5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de solide beige qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **51** sous forme de poudre jaune pâle (304 mg; 60 %).

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{32}Cl_3N_5O_2$ ,  $1,5H_2O$ ), % calculés: C 50,79 ; H 6,49 ; N 12,88 ; Cl 19,55 ; % trouvés: C 50,68; H 6,46; N 12,71; Cl 20,09.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm): 2,98 large s, 4H ; 3,20-3,37 m, 4H ; 3,69 m, 4H ; 3,90 m, 2H ; 4,82 s, 2H ; 6,77 dd, 1H ; 7,10 d, 2H ; 7,18 d, 2H ; 7,25 d, 1H ; 7,38 d, 2H ; 8,13 large s, 3H ; 8,35 large s, 3H ; 10,85 s, 1H.

Point de fusion : 185°C (décomposition)

Exemple 52 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzyl]-méthanesulfonamide.



15

52

Le composé **52** est préparé à partir du produit **51A** (900 mg ; 1,77 mmol) et de chlorure de mésyle (0,14 ml ; 1,77 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 3.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de solide beige qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **52** sous forme de poudre blanche (277 mg; 28 %).

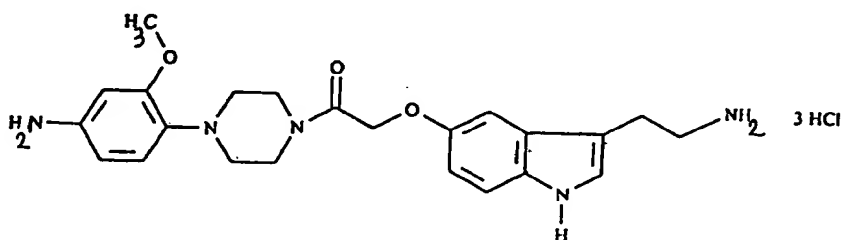
Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{33}Cl_2N_5O_4S$ ,  $0,3H_2O$ ): % calculés: C 51,12 ; H 6,01 ; N 12,42 ; Cl 12,57 ; % trouvés: C 51,12 ; H 6,15 ; N 12,26 ; Cl 11,78.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm): 2,80 s, 3H ; 2,97 large s, 4H ; 3,25 m, 4H ; 3,74 m, 4H ; 4,05 s, 2H ; 4,81 s, 2H ; 6,75 dd, 1H ; 7,17-7,29 m, 7H ; 7,49 large s, 1H ; 8,05 large s, 3H ; 10,83 s, 1H.

Point de fusion : 154°C (décomposition)

30

Exemple 53 : Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-2-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



5

53

53A -2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-2-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé 22, sous sa forme protégée (NHBOC), (3,06 g ; 5,53 mmol) est traité dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 2 à partir de 1C.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (2:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de mousse beige (2,3 g; 81 %).

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,38 s, 9H ; 2,72 m, 6H ; 3,18 m, 2H ; 3,60-3,75 m, 7H ; 4,77 s, 2H ; 6,05-6,31 m, 2H ; 6,75-6,89 m, 2H ; 7,07 dd, 2H ; 7,23 d, 1H ; 10,67 s, 1H.

53 - Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-2-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

Le composé 53A (600 mg ; 1,14 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 40 à partir de 40A.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 53 sous forme de poudre blanche (441 mg; 73 %).

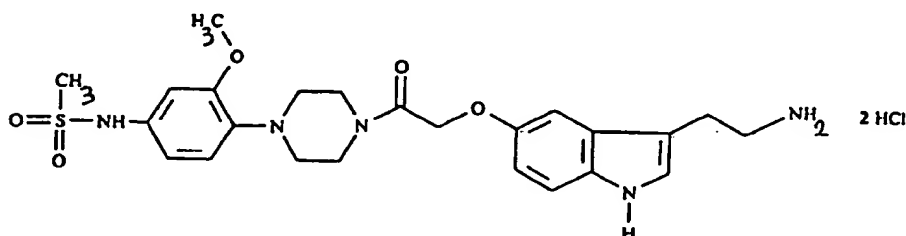
Analyse élémentaire (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 2,2H<sub>2</sub>O), % calculés: C 48,25; H 6,41 ; N 12,23 ; Cl 18,58 ; % trouvés: C 48,03 ; H 6,19 ; N 12,06 ; Cl 18,72.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 3,00-3,16 m, 8H ; 3,71 m, 4H ; 3,81 s, 3H ; 4,83 s, 2H ; 6,77-6,96 m, 3H ; 7,10-7,29 m, 4H ; 8,14 large s, 3H ; 10,87 s, 1H.

Point de fusion : ~ 190°C



**Exemple 54 :** Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-3-méthoxy-phényl]-méthanesulfonamide.



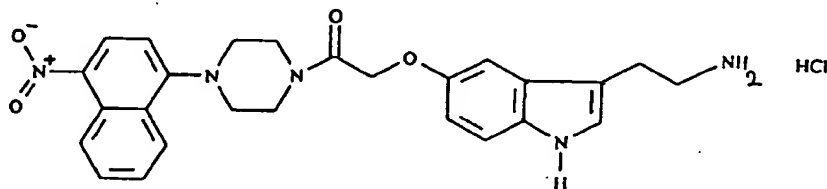
5

54

Le composé **54** est préparé à partir du produit **53A** (1,0 g ; 1,91 mmol) et de chlorure de mésyle (0,16 ml ; 2,10 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

- 10 La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de solide beige qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **54** sous forme de poudre beige (745 mg; 68 %).
- 15 Analyse élémentaire (C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 2H<sub>2</sub>O). % calculés: C 47,21 ; H 6,11 ; N 11,47 ; Cl 11,61 ; % trouvés: C 47,49 ; H 5,82 ; N 11,29 ; Cl 11,76.  
RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,97-3,16 m, 11H ; 3,79 m, 7H ; 4,82 s, 2H ; 6,80 dd, 1H ; 6,85 d, 2H ; 7,10-7,28 m, 4H ; 8,04 large s, 3H ; 9,68 s, 1H ; 10,85 s, 1H.
- 20 Point de fusion : 195°C (décomposition)

**Exemple 55 :** Chlorhydrate de la 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-naphtalène-1-yl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.



25

55

Le composé **55** est préparé à partir du 4-nitro-naphtalényl-pipérazine (2,47 g ; 9,56 mmol), de chlorure de chloracétyle (1,37 ml ; 17,2 mmol) et du composé **1A** (350 mg ; 1,26 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 1.

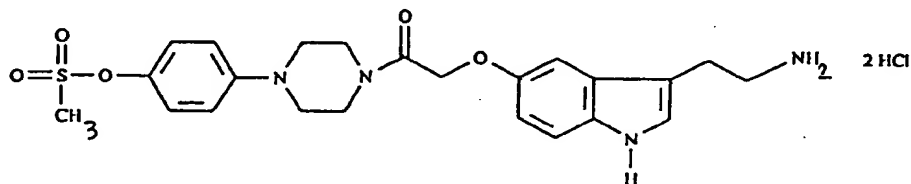
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de cristaux jaunes qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **55** sous forme de poudre orange (340 mg; 49 %).

Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{28}ClN_5O_4, 2H_2O$ ), % calculés: C 57,19 ; H 5,91; N 12,83 ; Cl 6,49 ; % trouvés: C 57,59 ; H 5,52 ; N 12,69 ; Cl 7,02.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,97 m, 4H ; 3,13-3,21 m, 4H ; 3,82 m, 4H ; 4,84 s, 2H ; 6,78 dd, 1H ; 7,17-7,27 m, 4H ; 7,65-7,82 m, 2H ; 8,01 large s, 3H ; 8,26-8,35 m, 2H ; 8,51 d, 1H ; 10,84 s, 1H.

Point de fusion : 183°C.

Exemple 56 : Chlorhydrate du méthanesulfonate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényle.



15

56

Le composé **56** est préparé à partir du méthanesulfonate du 4-(pipérazin-1-yl)-phényle (1,62 g ; 6,3 mmol), de chlorure de chloracétyle (0,60 ml ; 7,54 mmol) et du composé **1A** (1,16 g ; 4,2 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 1.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **56** sous forme de poudre beige (504 mg; 22 %).

Analyse élémentaire ( $C_{23}H_{30}Cl_2N_4O_5S, 1H_2O$ ), % calculés: C 49,18 ; H 5,71 ; N 9,97 ; Cl 12,62 ; % trouvés: C 49,13 ; H 5,67 ; N 9,82 ; Cl 11,39.

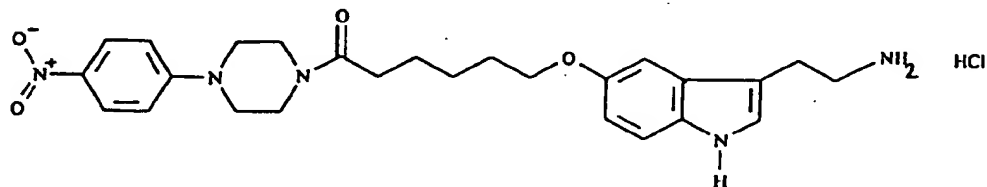
RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,97 m, 4H ; 3,22 s, 4H ; 3,29 s, 3H ; 3,65 m, 4H ; 4,80 s, 2H ; 6,77 dd, 1H ; 7,02-7,26 m, 7H ; 8,00 large s, 3H ; 10,84 s, 1H.

Point de fusion : 238-240°C (décomposition)

30

57

Exemple 57 : Chlorhydrate du 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one.



**57A -6-chloro-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one**

La 4-nitro-phényl-pipérazine (3,0 g ; 14,48 mmol) en solution dans la méthyléthylcétone (105 ml), en présence de carbonate de potassium (6 g ; 43,4 mmol) est traité, sous azote et à 0°C, par le chlorure de 6-chloro-hexanoïque (10,2 g ; 58 mmol). Après 2 heures d'agitation de 0°C à température ambiante le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à la soude (2N) puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (30:1 puis 10:1, v/v). Le produit **57A** est obtenu sous forme de cristaux jaunes (4,1 g ; 84 %).

**57B -6-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one.**

Un mélange du composé **1A** (1,87 g ; 6,77 mmol) et du composé **57A** (4,1 g ; 12,2 mmol) dans le diméthylformamide (11 ml), en présence de carbonate de césium (3,3 g ; 10,1 mmol) est chauffé à 70°C pendant 24 h. Le milieu est dilué à l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (2:1 puis 1:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (2,5 g ; 63 %).

**RMN 1H, DMSO-d6 (ppm) :** 1,34 s, 9H ; 1,44-1,72 m, 6H ; 2,36 t, 2H ; 2,70 t, 2H ; 3,12 m, 2H ; 3,46 m, 4H ; 3,56 m, 4H ; 3,92 t, 2H ; 6,66 dd, 1H ; 6,84 t, 1H ; 6,96 m, 3H ; 7,04 d, 1H ; 7,17 d, 1H ; 8,04 d, 2H ; 10,58 s, 1H.

**57 - Chlorhydrate du 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one.**

Le composé **57B** (500 mg ; 0,86 mmol) est ensuite déprotégé selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 1 à partir de **1C**.

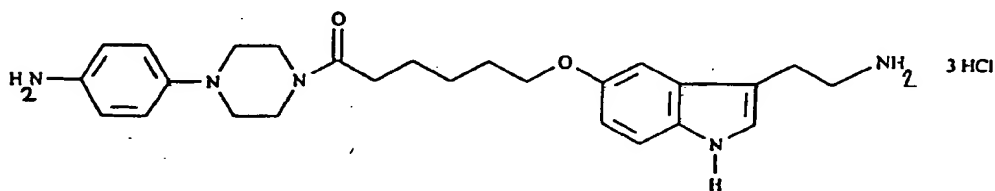
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **57** sous forme de poudre jaune (315 mg; 71 %).

Analyse élémentaire (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 1H<sub>2</sub>O), % calculés: C 58,08 ; H 6,77 ; N 13,02 ; Cl 7,25 ; % trouvés: C 57,96 ; H 6,47 ; N 12,73 ; Cl 7,48.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,44-1,76 m, 6H ; 2,37 t, 2H ; 2,96 m, 4H ; 3,54 m, 8H ; 3,94 t, 2H ; 6,70 dd, 1H ; 6,95-7,04 m, 3H ; 7,15-7,23 m, 2H ; 8,02 m, 5H ; 10,77 s, 1H.

Point de fusion : 100°C

Exemple 58 : Chlorhydrate du 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one



58

**58A** -6-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one

Le composé **57B** (2,01 g ; 3,46 mmol) est hydrogéné dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple **2A**.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (3:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop beige (1,89 g; 99 %).

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,35 s, 9H ; 1,40-1,72 m, 6H ; 2,34 t, 2H ; 2,68-2,86 m, 6H ; 3,12 m, 2H ; 3,52 large s, 4H ; 3,92 t, 2H ; 4,59 s, 2H ; 6,46 d, 2H ; 6,67 m, 3H ; 6,84 t, 1H ; 7,00 dd, 2H ; 7,17 d, 1H.

**58** - Chlorhydrate du 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one

Le composé **58A** (500 mg ; 0,91 mmol) est ensuite déprotégé dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple **1** à partir de **1C**.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide

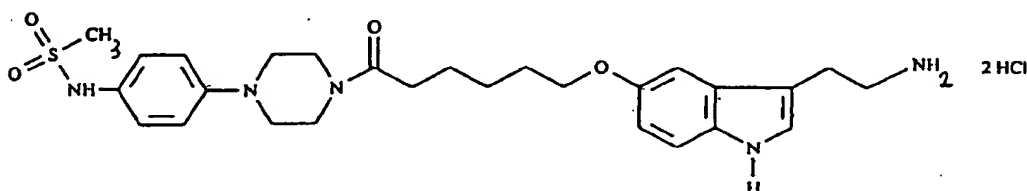
chlorhydrique dans l'éther, au composé **58** sous forme de poudre rose pâle (270 mg; 60 %).

Analyse élémentaire ( $C_{26}H_{38}Cl_3N_5O_2$ ,  $1,4H_2O$ ), % calculés: C 53,46 ; H 7,04 ; N 11,99 ; Cl 18,21; % trouvés: C 53,44 ; H 6,96 ; N 11,80 ; Cl 17,13.

5 RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,40-1,80 m, 6H ; 2,40 t, 2H ; 2,99 large s, 4H ; 3,18 large s, 4H ; 3,64 m, 4H ; 3,97 t, 2H ; 6,70 dd, 1H ; 7,07-7,28 m, 7H ; 8,09 large s, 3H ; 10,82 s, 1H.

Point de fusion :  $150^\circ C$

10 Exemple 59 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-hexanoyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.



15

Le composé **59** est préparé à partir du produit **58A** (690 mg; 1,25 mmol) et du chlorure de mésyle (107  $\mu l$  ; 1,37 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 3.

20 La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune pâle qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **59** sous forme de poudre beige (658 mg; 92 %).

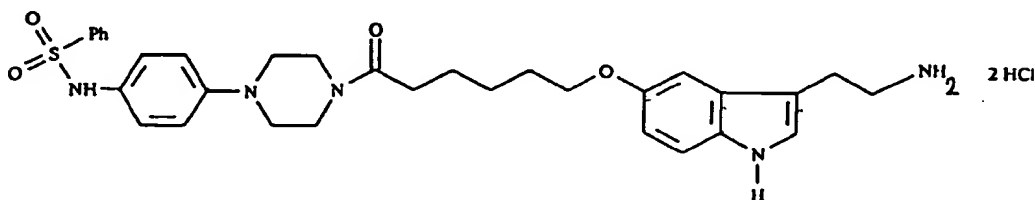
25 Analyse élémentaire ( $C_{27}H_{39}Cl_2N_5O_4S$ ,  $0,5 H_2O$ ,  $0,3EtOH$ ), % calculés: C 53,20 ; H 6,61 ; N 11,49 ; Cl 11,63 ; % trouvés: C 53,24 ; H 6,96 ; N 11,10 ; Cl 10,12.

30 RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,53-1,75 m, 6H ; 2,41 t, 2H ; 2,93 s, 3H ; 2,99 large s, 4H ; 3,23 large s, 4H ; 3,72 large s, 4H ; 3,97 t, 2H ; 6,75 d, 1H ; 7,07-7,25 m, 7H ; 8,04 large s, 3H ; 9,62 s, 1H ; 10,81 s, 1H.

Point de fusion :  $141^\circ C$ .

60

Exemple 60 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-hexanol}-pipérazin-1-yl)-benzyl]-benzènesulfonamide



5

60

Le composé **60** est préparé à partir du produit **58A** (690 mg ; 1,25 mmol) et du chlorure de benzènesulfonyl (176  $\mu$ l ; 1,37 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 3.

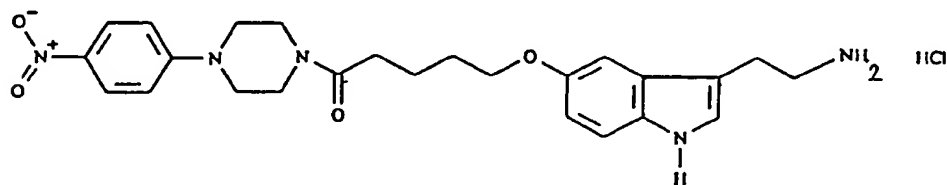
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluee par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop beige qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **60** sous forme de poudre beige (550 mg; 67 %).

Analyse élémentaire ( $C_{32}H_{41}Cl_2N_5O_4S$ ,  $0,5H_2O$ ). % calculés: C 57,22 ; H 6,30 ; N 10,43 ; Cl 10,56 ; % trouvés: C 57,31 ; H 6,20 ; N 10,18 ; Cl 9,41.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,52-1,75 m, 6H ; 2,34 t, 2H ; 2,99-3,08 m, 8H ; 3,61 large s, 4H ; 3,96 t, 2H ; 6,73 dd, 1H ; 6,97-7,26 m, 7H ; 7,53-7,74 m, 5H ; 8,05 large s, 3H ; 10,05 s, 1H ; 10,82 s, 1H.

Point de fusion : 132°C

Exemple 61 : Chlorhydrate de la 5-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one.



25

61

**61A** -5-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one

30

Le composé **61A** est préparé à partir de la 4-nitro-phényl-pipérazine (1,1 g ; 5,20 mmol), de chlorure de 5-chloro-pentanoyl (2,6 ml ; 20,8 mmol) et du composé **1A** (800 mg ; 2,89 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation du composé **57B**.

- 5 Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (10:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (685 mg ; 42 %).

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,35 s, 9H ; 1,71 m, 4H ; 2,46 t, 2H ; 2,70 t, 2H ; 3,13 m, 2H ; 3,47 m, 4H ; 3,58 large s, 4H ; 3,95 t, 2H ; 6,69 dd, 1H ; 6,84 t, 1H ; 6,95-7,19 m, 5H ; 8,05 d, 2H ; 10,58 s, 1H.

- 10 **61 - Chlorhydrate de la 5-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one.**

Le produit **61A** (300 mg ; 0,530 mmol) est ensuite déprotégé dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 1 à partir de **1C**.

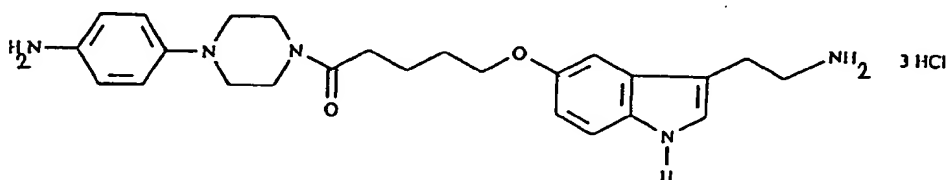
- 15 La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **61** sous forme de poudre jaune (211 mg ; 75 %).

- 20 **Analyse élémentaire** (C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 1,7H<sub>2</sub>O). % calculés : C 56,38 ; H 6,70 ; N 13,15 ; Cl 6,66 ; % trouvés : C 56,33 ; H 6,58 ; N 12,88 ; Cl 7,34.

RMN <sup>1</sup>H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,75 m, 4H ; 2,46 t, 2H ; 2,99 m, 4H ; 3,51 m, 4H ; 3,62 large s, 4H ; 4,00 t, 2H ; 6,73 dd, 1H ; 6,99-7,27 m, 5H ; 7,99 large s, 3H ; 8,08 d, 2H ; 10,80 s, 1H.

- 25 **Point de fusion** : 120°C

**Exemple 62 : Chlorhydrate de la 5-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one.**



Le composé **62** est préparé à partir du produit **61A** (560 mg ; 0,99 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 2.

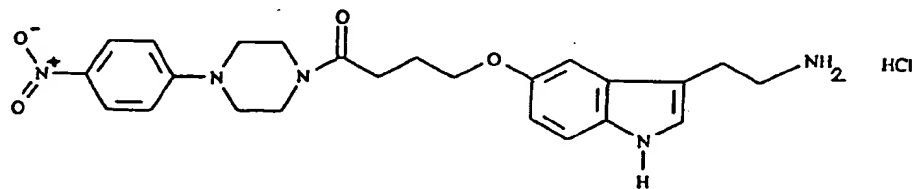
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18,5:1,5; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **62** sous forme de poudre rose (270 mg; 50%).

Analyse élémentaire ( $C_{25}H_{36}Cl_3N_5O_2 \cdot 1,5H_2O$ ), % calculés: C 52,50 ; H 6,87 ; N 12,24 ; Cl 18,59 ; % trouvés: C 52,42 ; H 6,94 ; N 12,01 ; Cl 17,36.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,72 large s, 4H ; 2,43 t, 2H ; 2,97 large s, 4H ; 3,14 m, 4H ; 3,62 large s, 4H ; 3,97 t, 2H ; 6,71 dd, 1H ; 7,06-7,24 m, 7H ; 8,03 large s, 3H ; 10,79 s, 1H.

Point de fusion : 170°C

Exemple 63 : Chlorhydrate de la 4-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-butan-1-one.



63

Le composé **63** est préparé à partir de la 4-nitro-phényl-pipérazine (2,0 g ; 9,65 mmol), du chlorure de 4-chloro-butanoyl (4,3 ml ; 38,6 mmol) et du composé **1A** (1,48 g ; 5,36 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple **57**.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:19:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **63** sous forme de poudre jaune (919 mg; 35 %).

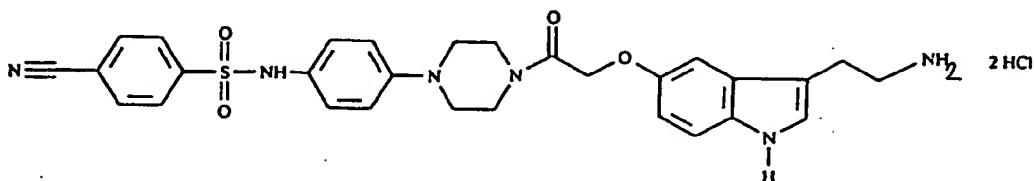
Analyse élémentaire ( $C_{24}H_{30}ClN_5O_4 \cdot H_2O$ ), % calculés: C 56,97 ; H 6,37 ; N 13,84 ; Cl 7,01 ; % trouvés: C 56,88 ; H 6,12 ; N 13,68 ; Cl 8,89.

RMN  $^1H$ , DMSO- $d_6$  (ppm) : 1,96 t, 2H ; 2,54 t, 2H ; 2,97 large s, 4H ; 3,49 m, 4H ; 3,61 m, 4H ; 4,00 t, 2H ; 6,72 dd, 1H ; 6,95-7,25 m, 5H ; 8,05 m, 5H ; 10,82 s, 1H.

Point de fusion : 120°C



Exemple 64 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-cyano-phénylesulfonamide.



5

64

64A - N-[4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-cyano-benzènesulfonamide

Le composé 26A (3,0 g ; 10,81 mmol) en solution dans le dichlorométhane (80 ml) en présence de triéthylamine (2,21 ml ; 11,89 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-cyano-benzènesulfonyl (2,18 g ; 10,81 mmol). Après 4h d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-cyano-benzènesulfonyl (0,64 g ; 3,24 mmol) est à nouveau additionné. Après 2h00 la réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop vert foncé obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (25:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (3,28 g ; 69 %).

20 Analyse élémentaire (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>, 0,6H<sub>2</sub>O). % calculés: C 58,29 ; H 6,07 ; N 12,36 ; % trouvés: C 58,17 ; H 5,76 ; N 12,03.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,37 s, 9H ; 2,97 t, 4H ; 3,35 m, 4H ; 6,83 q, 4H ; 7,79 d, 2H ; 8,00 d, 2H ; 10,08 s, 1H.

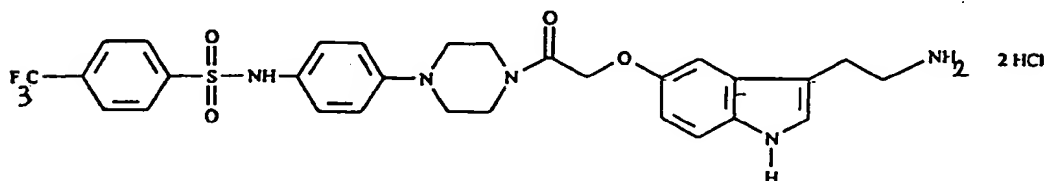
25 64 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-cyano-phénylesulfonamide.

Le composé 64 est préparé à partir du produit 64A (3,2 g ; 7,23 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 26 à partir de 26B.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 64 (1,1 g).

64

Exemple 65 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-trifluorométhane-phénylesulfonamide.



5

65

65A - N-[4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-trifluorométhane-benzènesulfonamide

- 10 Le composé 26A (3,0 g ; 10,81 mmol) en solution dans le dichlorométhane (80 ml) en présence de triéthylamine (2,21 ml ; 11,89 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-trifluorométhane-benzènesulfonyl (2,64 g ; 10,81 mmol). Après 4h d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-cyano-benzènesulfonyl (0,75 g ; 3,24 mmol) est à nouveau additionné. Après 2h00 la
- 15 réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (30:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (3,50 g ; 67 %).

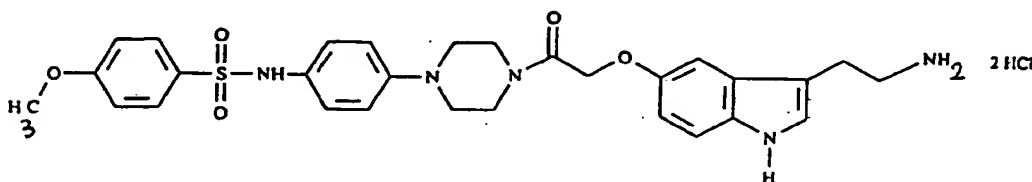
Analyse élémentaire (C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>F<sub>3</sub>, 0,4H<sub>2</sub>O). % calculés: C 53,63 ; H 5,48 ; N 8,53 ; % trouvés: C 53,61 ; H 5,61 ; N 8,40.

- 20 RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,41 s, 9H ; 3,00 t, 4H ; 3,38 m, 4H ; 6,87 q, 4H ; 7,91 q, 4H ; 10,13 large s, 1H.

65 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-trifluorométhane-phénylesulfonamide.

- 25 Le composé 65 est préparé à partir du produit 65A (3,5 g ; 7,20 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 26 à partir de 26B.
- La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé
- 30 sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 65 (0,97 g).

Exemple 66 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthoxy-phénylsulfonamide.



5

66

66A- *N*-[4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthoxy-benzènesulfonamide

Le composé 26A (3,0 g ; 10,81 mmol) en solution dans le dichlorométhane (80 ml) en présence de triéthylamine (2,21 ml ; 11,89 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-méthoxy-benzènesulfonyl (2,23 g ; 10,81 mmol). Après 4h d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-méthoxy-benzènesulfonyl (0,67 g ; 3,24 mmol) est à nouveau additionné. Après 2h00 la réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (30:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop jaune (4,1g; 84 %).

Analyse élémentaire (C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, 0,3H<sub>2</sub>O). % calculés: C 58,34 ; H 6,59 ; N 9,28 ; % trouvés: C 58,38 ; H 6,49 ; N 9,08.

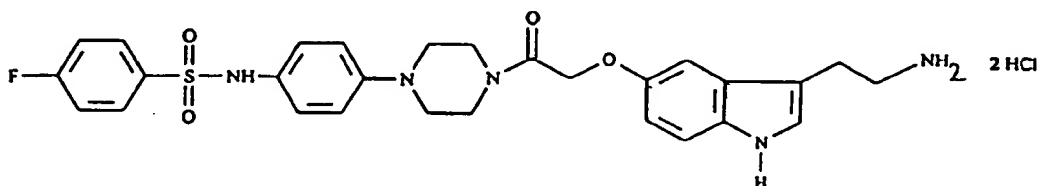
20 RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,38 s, 9H ; 2,96 t, 4H ; 3,38 t, 4H ; 3,77 s, 3H ; 6,83 q, 4H ; 7,01 d, 2H ; 7,58 d, 2H ; 9,69 s, 1H.

66 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthoxy-phénylsulfonamide.

Le composé 66 est préparé à partir du produit 66A (4,1 g ; 9,1 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 26 à partir de 26B.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 66 (1,6 g).

Exemple 67 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-fluoro-phénylsulfonamide.



5

67

67A- *N*-[4-(4-*tert*butoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-fluoro-benzènesulfonamide

- 10 Le composé **26A** (3,0 g ; 10,81 mmol) en solution dans le dichlorométhane (80 ml) en présence de triéthylamine (2,21 ml ; 11,89 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-fluoro-benzènesulfonyl (2,1 g ; 10,81 mmol). Après 4h d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-fluoro-benzènesulfonyl (0,63 g ; 3,24 mmol) est à nouveau additionné. Après 2h00 la réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (30:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de mousse jaune (3,6 g ; 76 %).

20 Analyse élémentaire (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>F<sub>1</sub>, 0,3H<sub>2</sub>O), % calculés: C 57,21 ; H 6,08; N 9,53 ; % trouvés: C 57,36 ; H 6,01 ; N 9,45.

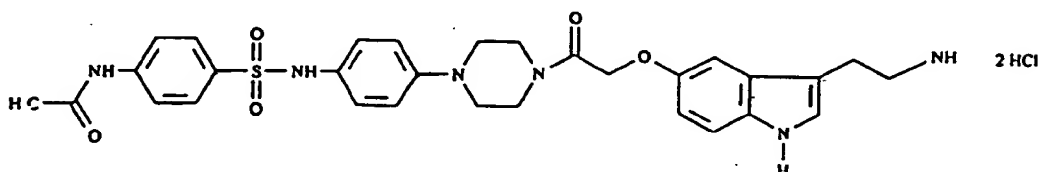
RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,39 s, 9H ; 2,98 t, 4H ; 3,39 t, 4H ; 6,84 q, 4H ; 7,36 m, 2H ; 7,71 m, 2H ; 9,86 s, 1H.

**67** : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-fluoro-phénylsulfonamide.

- 25 Le composé **67** est préparé à partir du produit **67A** (3,6 g ; 8,26 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple **26** à partir de **26B**. La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniac (85:14:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **67** (1,2 g).

67

Exemple 68 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-acétamido-phénylsulfonamide.



5

68

68A - N-[4-(4-terbutoxycarbonyl-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-acétamido-benzènesulfonamide

- 10 Le composé 26A (3,0 g ; 10,81 mmol) en solution dans le dichlorométhane (80 ml) en présence de triéthylamine (2,21 ml ; 11,89 mmol) est traité à 0°C par le chlorure de 4-acétamido-benzènesulfonyle (2,5 g ; 10,81 mmol). Après 4h d'agitation de 0°C à température ambiante du chlorure de 4-acétamido-benzènesulfonyle (0,76 g ; 3,24 mmol) est à nouveau additionné. Après 1h00 la
- 15 réaction est diluée au dichlorométhane, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/acétone (6:1, v/v). Le produit pur est isolé sous forme de mousse violette (3,5 g ; 69 %).

Analyse élémentaire (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>, 1H<sub>2</sub>O). % calculés: C 56,08 ; H 6,55 ; N

- 20 11,37 ; % trouvés: C 56,16 ; H 6,29 ; N 11,00.

RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,38 s, 9H ; 2,03 s, 3H ; 2,95 t, 4H ; 3,37 t, 4H ; 6,82 q, 4H ; 7,60 q, 4H ; 9,70 s, 1H ; 10,26 s, 1H.

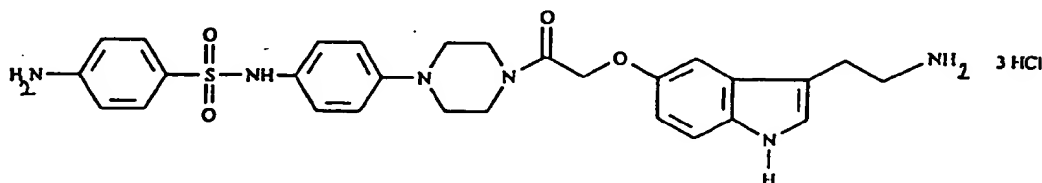
68 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-acétamido-phénylsulfonamide.

- 25 Le composé 68 est préparé à partir du produit 68A (3,6 g ; 8,26 mmol) dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 26 à partir de 26B.

La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé

30 sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 68 (1,1 g).

Exemple 69 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-amino-phénylsulfonamide.



5

69

69A - Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-{N-terbutoxycarbonyl}-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-amino-phénylsulfonamide.

- 10 Le composé 69A est préparé à partir du composé 26C (1,3 g ; 1,96 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 2A à partir de 1C.

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95:4:1; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de mousse orange (1,2 g; 95 %).

- 15 RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 1,37 s, 9H ; 2,73 t, 2H ; 3,03-3,16 m, 6H ; 3,60 large s, 4H ; 4,77 s, 2H ; 5,91 s, 2H ; 6,50 d, 2H ; 6,74-6,93 m, 6H ; 7,06 dd, 2H ; 7,20-7,33 m, 4H ; 9,41 s, 1H ; 10,66 s, 1H.

69 - Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-amino-phénylsulfonamide.

- 20 Le composé 69A (560 mg ; 0,86 mmol) est ensuite déprotégé dans les conditions décrites pour la préparation de l'exemple 1 à partir de 1C.

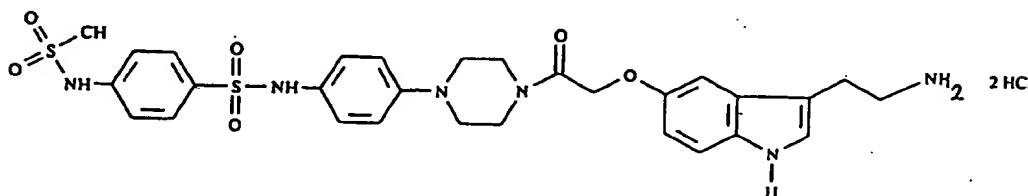
La purification du produit, sous forme de base, est effectuée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop incolore qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé 69 sous forme de poudre blanche (407 mg; 72 %).

- 25 Analyse élémentaire (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 3,2H<sub>2</sub>O). % calculés: C 46,99 ; H 5,83 ; N 11,74 ; Cl 14,86; % trouvés: C 46,95 ; H 5,82 ; N 11,42 ; Cl 14,37.

- RMN 1H, DMSO-d<sub>6</sub> (ppm) : 2,96 large s, 4H ; 3,23 large d, 4H ; 3,71 m, 4H ; 4,79 s, 2H ; 6,56 d, 2H ; 6,75 dd, 1H ; 6,92-7,38 m, 9H ; 8,01 large s, 3H ; 9,75 s, 1H ; 10,82 s, 1H.

Point de fusion : 186°C

Exemple 70 : Chlorhydrate de la N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthanesulfonylamino-phénylsulfonamide.



5

70

Le composé **70** est préparé à partir du composé **69A** (300 mg ; 0,46 mmol) et de chlorure de méthanesulfonyle (36  $\mu$ l ; 1,46 mmol) selon la méthode décrite pour la préparation de l'exemple 3.

10

Le sirop obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (80:18:2 ; v/v). Le produit pur est isolé sous forme de sirop qui conduit, après traitement à l'acide chlorhydrique dans l'éther, au composé **70** (30 mg; 10 %).

15

20

25

30

### ETUDE D'AFFINITE POUR LES RECEPTEURS 5-HT<sub>1D</sub>

Cette étude est réalisée selon la technique décrite par Pauwells et al. (Biochem. Pharmacol. 46, 535-538, 1993).

#### Préparation des membranes

- 5 Des cerveaux de mouton sont prélevés à l'abattoir local et transportés dans la glace. Les noyaux caudés sont prélevés, pesés et homogénéisés au Polytron pendant 20 sec (vitesse 6-7) dans 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7. L'homogénat est centrifugé 10 mn à 48000 g avec une centrifugeuse L5 50E (Beckman).
- 10 Le culot repris par 20 volumes de Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 est placé dans un bain-marie à 37°C pendant 10 mn, puis recentrifugé 10 mn à 48000 g. Le culot alors obtenu est aussitôt congelé en fractions de 0,5 g de tissu.

#### Affinités

- Le culot est décongelé et homogénéisé au Dounce dans 80 volumes de Tris-HCl, 50 mM pH 7,7 contenant 4 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 µM de pargyline et 0,1 % d'acide ascorbique.
- 15

L'affinité est réalisée à 25°C en incubant pendant 30 mn :

- 0,1 ml de tampon ou 10 µM en concentration finale de sumatriptan pour obtenir le binding non spécifique
- 20 - 0,8 ml de membrane
- 0,1 ml de 3H-5HT (15 à 30 Ci:mM, New England Nuclear France)

L'incubation est terminée par la filtration rapide sur filtres GF/B et rinçage avec 3 fois 3 ml de tampon glacé, à l'aide d'un harvester de fabrication Brandel permettant de filtrer 48 échantillons. Les filtres sont introduits dans des fioles contenant 4 ml de liquide scintillant émulsifiant-safe (Packard) et la radioactivité mesurée avec un compteur Tri-carb 4640 (Packard). L'IC<sub>50</sub> (concentration qui inhibe de 50 % l'affinité spécifique) est déterminée graphiquement.

25

Les affinités des différents produits faisant partie de cette invention pour récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et 5HT<sub>1B</sub> ont été mesurées selon les techniques décrites dans :

- 30 - Peroutka S.J. Pharmacological differentiation and characterization of 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub> and 5HT<sub>1C</sub> binding sites in rat frontal cortex. J. Neurochem., 45, 529-540, 1986.



Exemples du profil d'affinité de quelques molécules ( $CI_{50} \times 10^{-9}M$ )

Exemple*	5-HT <sub>1D</sub>	5-HT <sub>1A</sub>	Ratio#
	moyenne	moyenne	1A/1D
4	1	75	75
6	4.3	79	18
7	1.6	44	28
8	1.2	26	22
9	5	38	8
10	1	20	20
11	2.4	105	44
14	1	9.5	10

\* Les exemples sont ceux décrits dans le texte pour illustrer l'invention

# Rapport des  $CI_{50}$  de chaque produit pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>

#### ETUDE DE L'ACTIVITE AGONISTE AU NIVEAU DES RECEPTEURS 5-HT<sub>1B</sub>

Les mesures ont été effectuées au niveau de l'inhibition de la formation de la cAMP stimulée par la forskoline, médiée par un récepteur 5-HT<sub>1B</sub>, dans une lignée cellulaire OK épithéliale de rein comme décrit par ailleurs (P.J. Pauwels, C. Palmier, Neuropharmacology, sous presse).

Les études effectuées montrent que la plupart des produits de l'invention, comme la sérotonine, sont capables de bloquer efficacement la formation de cAMP dans ce test. C'est ainsi que les exemples 1, 2, 3 et 5 possèdent une  $CE_{50}$  comprise entre 0.3 et 1.2 nM.

### Etude de l'affinité et de l'activité agoniste au niveau des récepteurs humains

Les récepteurs humains 5HT<sub>1Da</sub> et 5HT<sub>1Db</sub> ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., 40,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. 89,3630 (1992).

- 5 La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K<sub>1</sub> en utilisant un électroporateur.

La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT<sub>1A</sub> humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. 264,14848 (1989).

- 10 L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT<sub>1Da</sub>, 5HT<sub>1Db</sub> et 5HT<sub>1A</sub> humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33,67,1994).

- 15 Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05ml d'un ligand tritié [[3H]-5CT (concentration finale : 2nM) pour les récepteurs 5HT<sub>1Da</sub> et 5HT<sub>1Db</sub> et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT<sub>1A</sub>] et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou 10 µM (concentration finale) de sérotonine (5HT<sub>1Da</sub> et 5HT<sub>1Db</sub>) ou 1 µM (concentration
- 20 finale) de spiroxatrine (5HT<sub>1A</sub>).

L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par le récepteur 5HT<sub>1Db</sub> humain a été réalisée dans les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur selon la technique décrite préalablement pour le récepteur 5HT<sub>1B</sub> (P. Pauwels et C. Palmier, Neuropharmacology, 33,67,1994).

- 25 Illustration du profil de quelques molécules de la présente invention

Exemple	Ki(nM)			EC <sub>50</sub> *(nM)
	5HT <sub>1Da</sub>	5HT <sub>1Db</sub>	5HT <sub>1A</sub>	
1	0.5	1	25	1.2
3	1.7	3.3	78.6	20
5	0.7	3.2	73	6.5
26	0.25	0.5	16.5	6.5
33	2.8	2	39	9
41	1.1	0.7	28	2.6
59	1.3	1.3	9.3	0.52

\*Inhibition de la cyclase 5HT<sub>1Db</sub> stimulée par la forskoline

- 30 Les quelques exemples décrits ci-dessus montrent clairement que les produits de la présente invention sont d'excellents ligands pour les récepteurs humains 5HT<sub>1Da</sub> et 5HT<sub>1Db</sub> et sont d'excellents agonistes au niveau du récepteur 5HT<sub>1Db</sub> humain.

- Les nouveaux composés indoliques dérivés d'arylpipérazines faisant partie de cette invention sont des ligands ayant une affinité exceptionnelle pour les récepteurs 5 HT<sub>1D</sub> et 5 HT<sub>1B</sub> comme le démontrent les exemples décrits ci-dessus. De nombreux composés, faisant partie intégrante de la présente invention, présentent en outre l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport aux récepteurs 5 HT<sub>1A</sub>, 5 HT<sub>1C</sub>, 5 HT<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , D<sub>2</sub>. La sélectivité des composés de la présente invention et en particulier leur affinité préférentielle pour le récepteur 5 HT<sub>1D</sub> par rapport au récepteur 5 HT<sub>1A</sub> représente un avantage très important par rapport aux ligands du récepteur 5 HT<sub>1D</sub> connus jusqu'ici (cf. Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol 27, chapitre 3, p.25 ; Academic Press, 1992).
- En thérapeutique humaine, les composés de formule générale (I) selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des désordres liés à la sérotonine au niveau du système nerveux central et du système vasculaire. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, des désordres alimentaires tels que la boulimie et l'anorexie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, du tabagisme, de l'hypertension, de la nausée, du dysfonctionnement sexuel, du comportement asocial, de l'anxiété, de la migraine, de la maladie d'Alzheimer et des troubles de la mémoire.
- La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.
- Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.
- Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces

compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de  
5 préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions  
10 peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous  
15 forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des  
20 polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001  
25 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à  
30 traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

#### Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une  
35 granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

#### *A - Par compression directe*

		mg pour 1 comprimé
	composant actif	10,0
	cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
	stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
5		100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

*B - Granulation au mouillé*

		mg pour un comprimé
	composant actif	10,0
	lactose Codex	74,5
15	amidon Codex	10,0
	amidon de maïs prégélatinisé Codex	5,0
	stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
	Poids à la compression	100,0

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon prégélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

Capsules

		mg pour une capsule
30	composant actif	10,0
	* amidon 1500	89,5
	stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
	Poids de remplissage	100,0

35 \*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250  $\mu$ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange

dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

5 **Sirop**

		mg par dose de 5 ml
	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
10	tampon )	
	arôme )	
	colorant )	q.s.
	préservateur )	
	eau distillée	5,0

- 15 On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

20 **Suppositoires**

	Composant actif	10,0 mg
	* Witepsol H15 complément à	1,0 g
	* Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.	

- 25 On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

- |    |                                       |        |
|----|---------------------------------------|--------|
|    | composant actif                       | g/l    |
|    |                                       | 2,0    |
| 30 | eau pour injection Codex complément à | 1000,0 |
- On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on
- 35 l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des

conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
5 composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

Aérosol sous pression à valve doseuse

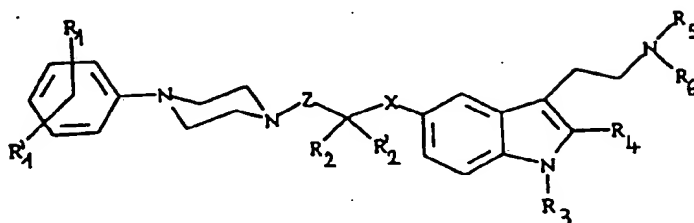
	mg/dose	pour 1 boîte
composant actif micronisé	0,500	120 mg
15 acide oléique Codex	0,050	12 mg
trichloroofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

- 20 Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichloroofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes
- 25 aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

REVENDICATIONS

## 1. Composés répondant à la formule générale (I)

5



10 dans laquelle :

(I)

$R_1$  représente un radical  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH-NH_2$ ,  $NH-OH$ ,  $NCOR_7(OH)$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_5R_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $NHCO_2R_7$ ,  $SO_2R_7$ ,  $SO_2NHR_7$ ,  $NHCH_2SR_7$ ,  $NHCH_2S(O)R_7$ ,  $NHCH_2SO_2R_7$ ,  $CN$ ,  $NHCONH_2$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $N(SO_2R_7)_2$ ,  $CH_2NR_5R_6$ ,  $CH_2NHCOR_7$ ,  $CH_2NHCONR_5R_6$ ,  $CH_2NHSO_2R_7$ ,  $CH_2NHCO_2R_7$ ,  $OSO_2R_7$ , pouvant être  
15 en position o, m ou p sur le cycle aromatique.

$R'_1$  représente un ou plusieurs substituants pouvant être en diverses positions sur le cycle aromatique tel que H, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoro-éthyle, phényle, benzyle, phénéthyle, cycloalkyle,  $OH$ ,  $SR_5$ ,  $OR_5$ ,  
20 un halogène (chlore, fluor, brome ou iode) ou encore  $R'_1$  peut être identique à  $R_1$ .

$Z$  représente  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $SO_2$ ,  $(CH_2)_n$  ou encore  $-CO(CH_2)_n-$  dans lesquels  $n$  est compris entre 1 et 5.

$R_2$  et  $R'_2$  identiques ou différents représentent chacun un atome  
25 d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire ou un radical phényle, benzyle, cycloalkyle, arylalkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ou les radicaux alkyle, aryle, acyle, alcoxy et alkylthio.

$X$  représente  $CH_2$  ou  $O$ ; le groupe  $-C(R_2R'_2)-X$  peut également  
30 représenter une double liaison  $C=C$ .

$R_3$  représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ramifié ou linéaire, un radical phényle, aryle,  $COR_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $CONHR_7$ ,  $SO_2R_7$ .

$R_4$  représente un atome d'hydrogène, de chlore, de fluor ou de brome ou un radical alkyle linéaire ou ramifié.



$R_5$  et  $R_6$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié tel qu'un méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, s-butyle, t-butyle, un radical arylalkyle tel qu'un benzyle ou un phénéthyle.

- 5  $R_7$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoroéthyle, un radical aryle (tel qu'un phényle), un hétérocycle (tel qu'un hétérocycle à 5 atomes contenant un ou plusieurs atomes de soufre, oxygène ou azote), un arylalkyle (tel qu'un benzyle ou un phénéthyle) dans lesquels le
- 10 noyau aromatique peut être diversement substitué en diverses positions par des résidus alkyle (méthyle, éthyle, propyle ou butyle), trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoro-éthyle, hydroxyle, thiol, éther ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}(\text{Me})_2$ ), thioéther ( $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SC}_2\text{H}_5$ ), halogène (chlore, fluor, brome ou iode), nitrile, acétyle, carbonyle ( $\text{COR}_5$ ), carboxyle ( $\text{CO}_2\text{R}_5$ ), nitro ( $\text{NO}_2$ ),
- 15 amine ( $\text{NR}_5\text{R}_6$ ),  $\text{NHSO}_2\text{R}_5$ ,  $\text{NHCO}_2\text{R}_5$ ,  $\text{NHCOR}_5$ ,  $\text{NHCONR}_5\text{R}_6$ ,  $\text{NHSO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ ,

leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

2. Un composé de formule (I) selon la revendication 1, sélectionné parmi :

- 20 2-[3-(2-amino-éthyl)-1-H-indol-5-yloxy]-1-[4-nitro-phényl]-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(amino-phényl)pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 25 N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]acétamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]-benzamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]-méthanesulfonamide.
- 30 N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1-méthylsulfonyl-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]-méthanesulfonamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]-éthanesulfonamide.
- 35 thiophène-2-{N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyle}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.

- thiophène-2-{N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1-(thiophène-2-sulfonyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.
- 3,5-diméthyl-isoxazole-4-{N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.
- 5 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-N-{éthoxy-carbonyl}-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2,2,2-trifluoro-éthane [4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-sulfonamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)phényl]-isopropanesulfonamide.
- 10 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanethione.
- 15 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-hydroxyamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2-{5-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazine-1-sulfonylméthoxy]-1H-indol-3-yl}-éthylamine.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-propane-1-one.
- 20 2-[3-(2-diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-diméthylamino-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-benzénesulfonamide.
- 25 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-méthoxy-4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- 2-(5-{2-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1H-indol-3-yl)-éthylamine.
- 30 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-prop-2-en-1-one.
- 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitrophénylsulfonamide.
- 35 N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-2-phényl-acétamide.

- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-2-méthoxy-benzamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-2,2,2-trifluoro-acétamide.
- 5 3-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-1,1-diméthyl-sulfonurée.
- Thiophène-2-carboxylic acide [4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-amide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-
- 10 phénylcarbamate.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitro-benzamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthylcarbamate.
- 15 3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-propan-1-one.
- N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.
- N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-N-
- 20 diméthylsulfonurée.
- N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-nitro-benzènesulfonamide.
- N-[4-(4-{3-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-propionyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-benzamide.
- 25 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phénylamine
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthylcarbamate.
- 30 2-(5-{2-[4-(2-méthoxy-4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1-H-indol-3-yl)-éthylamine.
- 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-éthyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.
- [2-(5-{2-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthoxy}-1H-indol-3-yl)-éthyl]-méthyl-amine.
- 35 2-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(2-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.

- N-[2-[4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzyl]-méthanesulfonamide.
- N-[2-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzenesulfonamide.
- 5 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzonitrile.  
2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-aminométhyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-benzyl]-méthanesulfonamide.
- 10 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-2-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-3-méthoxy-phényl]-méthanesulfonamide.
- 2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-naphtalène-1-yl)-pipérazin-1-yl]-  
15 éthanone.
- méthanesulfonate du 4-(4-{2-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényle.
- 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one.
- 20 6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-hexan-1-one.
- N-[4-(4-{6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-hexanoyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-méthanesulfonamide.
- N-[4-(4-{6-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-hexanol}-pipérazin-1-yl)-benzyl]-  
25 benzènesulfonamide.
- 5-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitrophényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one.
- 5-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(amino-phényl)-pipérazin-1-yl]-pentan-1-one.
- 30 4-[3-(2-amino-éthyl)-1H-indol-5-yloxy]-1-[4-(4-nitro-phényl)-pipérazin-1-yl]-butan-1-one.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-cyano-phénylsulfonamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-  
35 trifluorométhane-phénylsulfonamide.
- N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthoxy-phénylsulfonamide.

N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-fluorophénylsulfonamide.

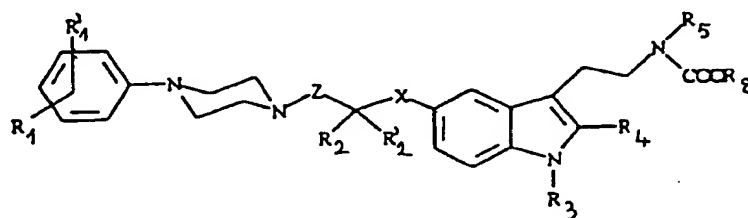
N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-acétamido-phénylsulfonamide.

N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-amino-phénylsulfonamide.

N-[4-(4-{2-[3-(2-amino)-1H-indol-5-yloxy]-acétyl}-pipérazin-1-yl)-phényl]-4-méthanesulfonylamino-phénylsulfonamide.

10 leurs sels, solvats et bioprécurseurs acceptables pour l'usage thérapeutique.

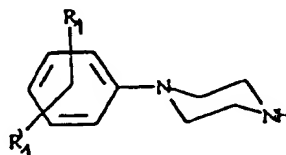
3. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels  $R_1$ ,  $R'_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$ , X,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont décrits comme précédemment et  $R_6$  représente un hydrogène, caractérisé en ce que l'on transforme un carbonate de formule (II)



(II)

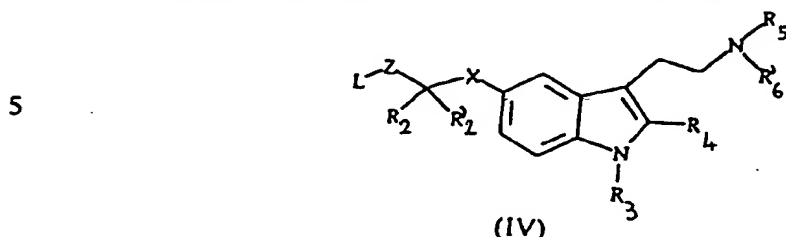
dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$ , X,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  sont décrits comme précédemment et  $R_6$  représente un radical tbutyle ou benzyle par les méthodes bien connues de l'homme du métier pour ce type de transformation telle que l'hydrolyse acide lorsque  $R_6$  représente tBu ou l'hydrogénation catalytique sur palladium lorsque  $R_6$  représente un benzyle.

4. Procédé de préparation de composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que l'on fait réagir une pipérazine de formule générale (III)



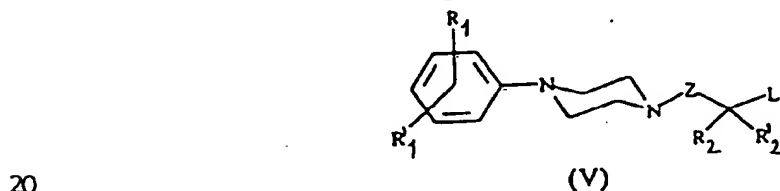
(III)

dans laquelle  $R_1$  et  $R'_1$  sont décrits comme précédemment avec un intermédiaire indolique de formule générale (IV)

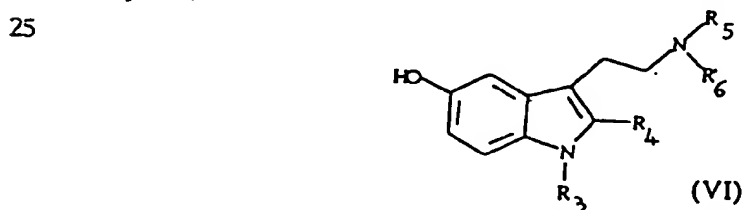


10 dans laquelle  $R$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$ ,  $X$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  sont décrits comme précédemment,  $R'_6$  représente  $R_6$  ou  $CO_2R_8$ ,  $L$  représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iode) ou un radical O-mésyle, O-trifluorométhane sulfonyl ou O-tosyle.

15 5. Procédé de préparation des composés de formule (I) ou selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on fait réagir un intermédiaire de formule générale (V)



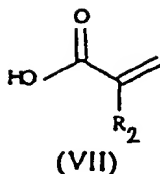
25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $Z$ ,  $R_2$ ,  $R'_2$  sont définis comme dans la formule (I) et  $L$  représente un groupe partant tel qu'un halogène (de préférence un atome de brome, d'iode ou de chlore) un O-mésylate, O-triflate ou O-tosylate, avec un dérivé de la sérotonine de formule générale (VI)



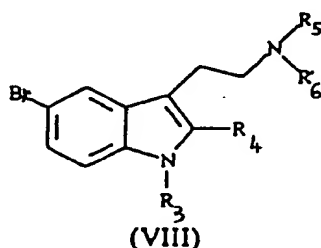
35 dans laquelle les résidus  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  sont décrits comme précédemment et  $R'_6$  représente  $R_6$  ou  $CO_2R_8$ .

6. Procédé de préparation des produits de formules (I) dans lequel  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R$  sont décrits comme précédemment,  $Z$  représente  $CO$ ,  $R'_2$  représente un hydrogène et  $X$  représente un  $CH_2$  qui consiste à condenser un acide  $\alpha, \beta$  insaturé de structure générale VII.

85



dans laquelle  $R_2$  est défini comme précédemment, successivement avec un dérivé 5-bromoindolique de structure générale VIII



et après activation de la fonction acide en chlorure d'acide ou ester activé, avec un dérivé de pipérazine de structure générale (III) décrite comme précédemment, suivi de la réduction de la double liaison par hydrogénation sur palladium/charbon.

7. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) ou dans lesquels  $R'_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$ , X,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_8$  sont décrits comme précédemment et  $R_1$  représente  $NH_2$  qui consiste à réduire un composé de formules (I) ou (II) dans lesquels  $R_2$  représente  $NO_2$  par les méthodes et techniques bien connues pour réduire sélectivement un nitroaromatique en dérivé d'aniline.

8. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) dans lesquels  $R'_1$ , Z,  $R_2$ ,  $R'_2$ , X,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont décrits comme précédemment et  $R_1$  représente  $NR_5R_6$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHCONR_5R_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $NHCO_2R_7$  qui consiste à fonctionnaliser les dérivés correspondants de formule (I) ou (II) dans lesquels  $R_1$  représente  $NH_2$  par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on convertit un composé de formule générale (I) ou un sel ou un dérivé comportant un groupe protecteur d'un tel composé, en un autre composé de formule générale (I).

10. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des désordres liés à la sérotonine.

- 5        11. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des crises de migraine, de l'algie vasculaire de la face et des céphalées chroniques vasculaires.

- 10       12. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 et 2, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression, des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie,  
15       de l'agressivité et/ou de l'alcoolisme et/ou du comportement asocial, des désordres alimentaires tels que la boulimie et l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels, et des maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 94/01343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D209/16 A61K31/40 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 191 488 (GLAXO GROUP LTD.) 16 December 1987 see claims	1, 10
A	EP,A,0 500 086 (GLAXO GROUP LTD.) 26 August 1992 see claims	1, 10
P,X	WO,A,94 15916 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 21 July 1994 *whole document*	1, 10
P,A	WO,A,94 02460 (LABORATORIOS ALMIRALL S.A.) 3 February 1994 * example 11*	1, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*B\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 January 1995

Date of mailing of the international search report

- 9. 02. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 94/01343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB-A-2191488	16-12-87	AU-A- 7418887	17-12-87
		BE-A- 1000338	25-10-88
		CH-A- 673841	12-04-90
		DE-A- 3719699	17-12-87
		FR-A- 2600061	18-12-87
		JP-A- 63022068	29-01-88
		NL-A- 8701372	04-01-88
-----			
EP-A-0500086	26-08-92	AU-A- 1256792	15-09-92
		WO-A- 9214708	03-09-92
-----			
WO-A-9415916	21-07-94	FR-A- 2699918	01-07-94
-----			
WO-A-9402460	03-02-94	AU-B- 4570793	14-02-94
		CA-A- 2120028	03-02-94
		CN-A- 1087629	08-06-94
		EP-A- 0605697	13-07-94
		FI-A- 941413	25-03-94
		JP-T- 6511261	15-12-94
		NO-A- 941019	22-03-94
		PL-A- 302917	05-09-94
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dern. Internationale No  
PCT/FR 94/01343

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D209/16 A61K31/40 C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB,A,2 191 488 (GLAXO GROUP LTD.) 16 Décembre 1987 voir revendications	1,10
A	EP,A,0 500 086 (GLAXO GROUP LTD.) 26 Août 1992 voir revendications	1,10
P,X	WO,A,94 15916 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 21 Juillet 1994 * document complet *	1,10
P,A	WO,A,94 02460 (LABORATORIOS ALMIRALL S.A.) 3 Février 1994 * exemple 11 *	1,10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">31 Janvier 1995</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">- 9. 02. 95</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Van Bijlen, H</div>

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 94/01343

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
GB-A-2191488	16-12-87	AU-A-	7418887	17-12-87
		BE-A-	1000338	25-10-88
		CH-A-	673841	12-04-90
		DE-A-	3719699	17-12-87
		FR-A-	2600061	18-12-87
		JP-A-	63022068	29-01-88
		NL-A-	8701372	04-01-88
-----				
EP-A-0500086	26-08-92	AU-A-	1256792	15-09-92
		WO-A-	9214708	03-09-92
-----				
WO-A-9415916	21-07-94	FR-A-	2699918	01-07-94
-----				
WO-A-9402460	03-02-94	AU-B-	4570793	14-02-94
		CA-A-	2120028	03-02-94
		CN-A-	1087629	08-06-94
		EP-A-	0605697	13-07-94
		FI-A-	941413	25-03-94
		JP-T-	6511261	15-12-94
		NO-A-	941019	22-03-94
		PL-A-	302917	05-09-94
-----				